

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
MAESTRIA DE MEDICINA ESTOMATOLÓGICA

**“EFECTO DEL OXÍGENO HIPERBÁRICO EN UN GRUPO  
DE PACIENTES CON XEROSTOMÍA RADIOINDUCIDA”**

Tesis de Grado presentada  
ante la Ilustre Universidad  
Central de Venezuela por el  
Od. Octavio A. Arriaga C.  
para optar al título de  
Magíster Scientiarum en  
Medicina Estomatológica.

Caracas, Noviembre de 2004

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE ODONTOLOGIA  
MAESTRIA DE MEDICINA ESTOMATOLÓGICA

**“EFECTO DEL OXÍGENO HIPERBÁRICO EN UN GRUPO  
DE PACIENTES CON XEROSTOMÍA RADIOINDUCIDA”**

Autor: Od. Octavio A. Arriaga C.  
Tutor: Od. Roberto L. Fermín M.

Caracas, Noviembre de 2004

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

---

(Coordinador) NOMBRE Y C.I.

---

FIRMA

---

NOMBRE Y C.I.

---

FIRMA

---

NOMBRE Y C.I.

---

FIRMA

Observaciones \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Caracas, Noviembre de 2004

## DEDICATORIA

*A mi Madre por darme la vida y la  
oportunidad de realizar mis sueños.*

*A mi Hija a quien adoro y siempre será el  
motivo principal de las decisiones que tome  
en la vida.*

*A mi Maga a quien amo y respeto, por  
ser siempre un gran apoyo y una fuente de  
inspiración.*

## AGRADECIMIENTOS

- A mis pacientes, por su confianza, buena disposición y constancia. Sin su ayuda no se habría podido llevar a cabo esta investigación.

- A mi Tutor, Dr. Roberto Fermín Mago, por su paciencia, dedicación, orientación y motivación.

- A mis Padrinos, Dra. Magdalena Mata de Henning, y el Dr. Germán Pardi, por su valiosa orientación y generosidad al compartir sus conocimientos.

- A la Dra. Janet Lazarde L. por su constancia, apoyo y motivación.

- Al Dr. Adolfo Gonzáles Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Hiperbárica por haberme permitido trabajar a su lado y por su apoyo incondicional y al personal de Medicina Hiperbárica, de manera muy especial a Isbelia Trujillo, Lyete Zabala y al Sargento Oswaldo Escobar.

- Al Dr. David Parada, de la Unidad de Inmunihistoquímica del Hospital Vargas, por su dedicación en la elaboración del presente trabajo.

- A la Dra. Thais Morella Rebolledo Jefe del Servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas, U.C.V.

- A la Dra. Aisa Manzo, del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas, por su invaluable apoyo.

- Al Dr. Elías Rodríguez Azpúrua, Coordinador, y demás integrantes del Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas.

- Al Dr. Jorge Sánchez Lander, Director, y demás integrantes de la Comisión de Investigación y Bioética, Instituto Oncológico “Luis Razetti”.

- Al Dr. José Gregorio Ponce, oncólogo del Hospital Luis Razetti, por su valioso apoyo y orientación.

- Al Dr. Javier Padrón Jefe del Servicio de Cabeza y Cuello del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti”, Caracas, por su confianza y colaboración en la realización del presente trabajo de investigación.

- Al Coronel (Ej.) Dr. Silverio O Montiel y a todo el personal del Departamento de Terapéutica Oncológica del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” Caracas.

- A todos los miembros de la cátedra de Clínica Estomatológica.

- A mis queridos compañeros de la maestría Rosalba Gutiérrez, Tatiana López y Ramón Kkilikan, por su cariño, ayuda y solidaridad.

- Al Prof. Alejandro Amaro y al Lic. Indalecio García, por su valioso apoyo y colaboración.

- A Jorge Araica, por su ayuda en la diagramación y edición de este trabajo.

- A María Inés Calderón por su inestimable ayuda en la obtención de elementos clave de documentación bibliográfica.

- A Vilma Ramia, por su cariño y paciencia, además de su dedicación en la ardua tarea de la transcripción de este trabajo.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	<b>Página</b>
<b>DEDICATORIA</b> .....	iv
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	v
<b>LISTA DE GRÁFICOS</b> .....	xi
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	xii
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	xvi
<b>RESUMEN</b> .....	xviii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
Objetivo General .....	3
Objetivos Específicos .....	4
Justificación .....	4
<b>II. MARCO TEÓRICO</b> .....	7
<b>II.1 Glándulas salivales</b> .....	7
II.1.1 Clasificación .....	7
II.1.2 Vascularización .....	11
II.1.3 Inervación .....	14
II.1.4 Saliva .....	19
II.1.5 Funciones de la saliva .....	21
II.1.6 Características de la saliva .....	23
II.1.7 Mecanismos de secreción salival .....	24
II.1.8 Métodos de diagnóstico de las afecciones de las glándulas salivales ---	26

<b>II. 2 Efectos adversos del tratamiento</b>	
<b>del cáncer en la región de cabeza y cuello ---</b>	<b>33</b>
II.2.1 Quimioterapia -----	35
II.2.2 Radioterapia -----	38
<b>II. 3 Xerostomía radioinducida -----</b>	<b>69</b>
II. 3.1 Definición -----	69
II. 3.2 Etiología -----	69
II. 3.3 Patogenia -----	70
II. 3.4 Frecuencia -----	70
II. 3.5 Manifestaciones clínicas -----	71
II. 3.6 Histopatología -----	71
II. 3.7 Diagnóstico -----	73
II. 3.8 Tratamiento -----	74
<b>II. 4 Medicina hiperbárica -----</b>	<b>77</b>
II.4.1 Definición -----	77
II.4.2 Hipoxia -----	78
II.4.3 Modo de acción del OHB -----	79
II.4.4 Efectos fisiológicos -----	80
II.4.5 Historia de la medicina hiperbárica ----	81
II.4.6 Indicaciones -----	84
II.4.7 Efectos terapéuticos del OHB -----	86
II.4.8 Valor terapéutico del OHB	
en los tejidos irradiados -----	87
II.4.9 Contraindicaciones -----	88



<b>III. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	89
<b>III.1 Materiales</b> .....	89
<b>III.2 Métodos</b> .....	90
III.2.1 Criterios de inclusión de la muestra ---	90
III.2.2 Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	93
III.2.3 Técnicas para medir el flujo salival total .....	93
III.2.4 Sialocintigrafía .....	96
<b>III.3 Metodología de la investigación</b> .....	98
III.3.1 Tipo de investigación .....	98
III.3.2 Técnicas de análisis e interpretación de datos .....	98
III.3.3 Selección de la muestra .....	99
III.3.4 Toma de biopsia .....	100
III.3.5 Procesamiento de las muestras para el análisis histopatológico.....	100
III.3.6 Procesamiento de las muestras para el análisis inmunohistoquímico .....	102
III.3.7 Análisis estadístico .....	104
<b>IV. RESULTADOS</b> .....	107
IV.1 Población estudiada .....	107
IV.2 Manifestaciones clínicas de xerostomía Radioinducida .....	110
IV.3 Efecto del OHB sobre la tasa de flujo salival	115
IV.4 Efecto del OHB en relación a los síntomas de	

xerostomía radioinducida -----	124
IV. 5 Sialocintigrafía -----	137
IV.6 Efectos sobre los patrones histológicos -----	150
IV.7 Inmunohistoquímica -----	160
<b>V. DISCUSIÓN -----</b>	<b>162</b>
<b>VI. CONCLUSIONES -----</b>	<b>172</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES -----</b>	<b>174</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA -----</b>	<b>175</b>
<b>IX. ANEXOS -----</b>	<b>191</b>

## LISTA DE GRÁFICOS

	<b>Página</b>
<b>Gráfico N° 1:</b> Distribución del total de los pacientes con xerostomía radioinducida según el género -----	110
<b>Gráfico N° 2:</b> Prevalencia de manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida ---	113
<b>Gráfico N° 3:</b> Efecto del OHB sobre los patrones histológicos del tejido glandular en pacientes con xerostomía radioinducida -----	152

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
<b>Tabla N° 1:</b> Datos por paciente en relación a los antecedentes de la radioterapia. -----	108
<b>Tabla N° 2:</b> Distribución del total de pacientes con xerostomía radioinducida, según el género y grupo etáreo -----	109
<b>Tabla N° 3:</b> Prevalencia de manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida. -----	112
<b>Tabla N° 4:</b> SIALOMETRÍA: Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado y no estimulado en pacientes con xerostomía radioinducida. -----	116
<b>Tabla N° 5:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado. -----	116
<b>Tabla N° 6:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado -----	117
<b>Tabla N° 7:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado según la dosis total de radioterapia recibida -----	118
<b>Tabla N° 8:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado según la dosis total de radioterapia recibida -----	119

<b>Tabla N° 9:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado según el tiempo transcurrido después de finalizada la radioterapia -----	120
<b>Tabla N° 10:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado según el tiempo transcurrido después de finalizada la radioterapia -----	121
<b>Tabla N° 11:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado en pacientes con radioterapia y quimioterapia coadyuvante -----	122
<b>Tabla N° 12:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico en pacientes con xerostomía radioinducida y tratamiento de quimioterapia coadyuvante, sobre la tasa de flujo salival estimulado -----	123
<b>Tabla N° 13:</b> Efecto del oxígeno hiperbárico en pacientes con xerostomía radioinducida, en relación a la percepción subjetiva individual -----	125
<b>Tabla N° 14:</b> Grado de dificultad al hablar en relación a la resequedad bucal -----	127
<b>Tabla N° 15.</b> Grado de dificultad al tragar en relación a la resequedad bucal -----	128
<b>Tabla N°16.</b> Cantidad de saliva que hay en la boca -----	129
<b>Tabla N° 17.</b> Grado de resequedad de la boca -----	130
<b>Tabla N° 18.</b> Grado de resequedad de la garganta -----	131

<b>Tabla N° 19.</b> Grado de resequedad de los labios -----	132
<b>Tabla N° 20.</b> Grado de resequedad de la lengua -----	133
<b>Tabla N° 21.</b> Nivel de sed -----	134
<b>Tabla N° 22.</b> Autoevaluación inicial y niveles de saliva pre-OHB -----	135
<b>Tabla N° 23.</b> Autoevaluación final y niveles de saliva post-OHB -----	135
<b>Tabla N° 24.</b> Autoevaluación de la molestia percibida -----	136
<b>Tabla N° 25.</b> Patrones de captación inicial y final -----	138
<b>Tabla N° 26.</b> Glándulas parótidas -----	139
<b>Tabla N° 27.</b> Glándulas submaxilares -----	141
<b>Tabla N° 28.</b> Patrones de captación del Tecnecio 99 -----	143
<b>Tabla N° 29.</b> Cambios histológicos e inmunohistoquímicos	151
<b>Tabla N° 30.</b> Cambios histológicos observados en la arquitectura glandular -----	153
<b>Tabla N° 31</b> Fibrosis glandular -----	153
<b>Tabla N° 32</b> Fibrosis ductal -----	154
<b>Tabla N° 33</b> Fibrosis glandular -----	154
<b>Tabla N° 34.</b> Inflamación Glandular -----	155
<b>Tabla N° 35.</b> Presencia de células mucosas -----	156
<b>Tabla N° 36.</b> Presencia de células serosas -----	156
<b>Tabla N° 37.</b> Presencia de Atrofia Glandular -----	157
<b>Tabla N° 38.</b> Presencia de proliferación vascular -----	158

<b>Tabla N° 39.</b> Cambios histológicos observados	
en los ductos excretores -----	158
<b>Tabla N° 40.</b> Infiltración adiposa -----	159
<b>Tabla N° 41.</b> Expresión de CD34 -----	160
<b>Tabla N° 42.</b> Expresión de CD31 -----	160

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
<b>Figura 1.</b> Esquema de una glándula salival -----	10
<b>Figura 2.</b> Imagen de sialocintigrafía -----	31
<b>Figura 3.</b> Imagen radiográfica de paciente con carcinoma de encía-----	34
<b>Figura 4.</b> Imagen radiográfica post quirúrgica-----	34
<b>Figura 5.</b> Imagen clínica de paciente con xerostomía radioinducida -----	59
<b>Figura 6.</b> Imagen clínica de caries rampante post radioterapia	59
<b>Figura 7.</b> Imagen clínica de estomatitis y restos radiculares en paciente postirradiado -----	61
<b>Figura 8.</b> Imagen clínica de paciente con amputación total de las coronas clínicas post-radioterapia -----	61
<b>Figura 9.</b> Imagen clínica de paciente con osteorradionecrosis	63
<b>Figura 10.</b> Imagen clínica del acceso quirúrgico -----	63
<b>Figura 11.</b> Imagen radiográfica de ORN -----	64
<b>Figura 12.</b> Glándula salival post-irradiada Hematoxilín eosina -----	72
<b>Figura 13.</b> Equipo básico para sialometría -----	73
<b>Figura 14.</b> Cámara hiperbárica biplásica -----	83
<b>Figura 15.</b> Cámaras hiperbáricas monoplásicas -----	83
<b>Figura 16.</b> Cámara hiperbárica monoplásica -----	85



<b>Figura 17.</b> Paciente recibiendo la terapia con OHB -----	85
<b>Figura 18.</b> Sialocintigrafía de paciente N°1 -----	143
<b>Figura 19.</b> Sialocintigrafía de paciente N°2 -----	144
<b>Figura 20.</b> Sialocintigrafía de paciente N°3 -----	144
<b>Figura 21.</b> Sialocintigrafía de paciente N°4 -----	145
<b>Figura 22.</b> Sialocintigrafía de paciente N°5 -----	145
<b>Figura 23.</b> Sialocintigrafía de paciente N°6 -----	146
<b>Figura 24.</b> Sialocintigrafía de paciente N°7 -----	146
<b>Figura 25.</b> Sialocintigrafía de paciente N°8 -----	147
<b>Figura 26.</b> Sialocintigrafía de paciente N°9 -----	147
<b>Figura 27.</b> Sialocintigrafía de paciente N°10 -----	148
<b>Figura 28.</b> Sialocintigrafía de paciente N°11 -----	148
<b>Figura 29.</b> Sialocintigrafía de paciente N°12 -----	149
<b>Figura 30.</b> Sialocintigrafía de paciente N°13 -----	149
<b>Figura 31.</b> Sialocintigrafía de paciente N°14 -----	150
<b>Figura 32.</b> Hematoxilina-eosina. de paciente N°10 -----	152
<b>Figura 33.</b> Expresión de CD34 de paciente N°10 -----	161
<b>Figura 34.</b> Expresión de CD31 de paciente N°10 -----	161

## RESUMEN

Se realizó un estudio para determinar el efecto del oxígeno hiperbárico (OHB) sobre la tasa de flujo salival, el metabolismo de las glándulas salivales y sus repercusiones clínicas en un grupo de 14 pacientes (n=14), provenientes de consultas de control en tres centros oncológicos de Caracas, entre noviembre de 2003 y febrero de 2004; quienes habían recibido dosis de radioterapia (Rt) entre los 5.000cGy y 7.020cGy con un tiempo de finalizado el tratamiento entre 2 y 22 meses, en edades comprendidas entre los 20 y los 71 años, con edad promedio de 54 años. Fueron evaluados mediante examen clínico; sialometría; cuestionario de autoevaluación en escala numérica; Sialocintigrafía con tecnecio 99 y biopsia de glándulas salivales labiales para determinar cambios histológicos e inmunohistoquímica con marcadores CD31 y CD34. El análisis de los resultados indica que el OHB es capaz de producir un incremento tanto en la tasa de flujo salival no estimulado ( $p<0.009$ ) como en la tasa de flujo salival estimulado ( $p<0.009$ ), así como también una reducción de los síntomas de la xerostomía, y una mejoría del metabolismo glandular. Los hallazgos Histopatológicos e inmunohistoquímicos no fueron lo suficientemente significativos como para determinar los efectos de esta terapia en la morfología y fisiopatología de las glándulas estudiadas. En conclusión podemos afirmar que en esta investigación el OHB definitivamente produjo una mejoría tanto clínica como subjetiva en el grupo de pacientes estudiados.

## **I INTRODUCCIÓN**

La xerostomía, término actualmente en discusión en la literatura, denota una condición clínica caracterizada por la sequedad de la boca que siente el paciente, causada por una falta de humidificación y lubricación de la mucosa bucal, Nederfors<sup>1</sup> la define como una situación clínica subjetiva donde puede existir menos cantidad de saliva de lo normal, sin tener una definición entre límites normales y anormales.<sup>1</sup>

La xerostomía radioinducida es provocada por un daño en el parénquima de las glándulas salivales mayores y menores situadas en el trayecto del haz de radiación. El origen de esta lesión se encuentra básicamente en una alteración de la circulación terminal por edema y degeneración de las células endoteliales con obstrucción progresiva del flujo sanguíneo. En estas condiciones se origina una atrofia y necrosis de las células acinares, con cambios en el tejido conjuntivo y alteración de la función neurológica.<sup>1-9</sup>

Acerca de la importancia de la saliva, el profesor Leo Sreebny cita un proverbio antiguo: “nunca se extraña el agua hasta que la fuente se seca” y prosigue diciendo que esto es tan cierto, específicamente en relación a la saliva que: “Un mundo sin saliva es un mundo sin placer, es como vivir en un desierto”. Al estar presente, la saliva permite disfrutar de los placeres más serenos de la vida: la sensación delicada del gusto; el exquisito sonido de la voz humana y la gratificación de un beso”.<sup>2-4</sup>

Considerando que la saliva es “per se” un líquido vital para la integridad de los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal, un flujo salival disminuido como secuela de la radioterapia en la región de cabeza y cuello, puede significar un dramático deterioro en la salud bucal del paciente, así como también en su calidad de vida y en su condición emocional.<sup>1, 2, 9, 10,13</sup>

La xerostomía radioinducida tiene muchos efectos negativos en los pacientes: produce una desagradable sensación de boca seca por disminución de la película salival; entorpece las funciones de masticación, deglución y fonación, que se convierten en dolorosas e incómodas, y aumenta la susceptibilidad a las lesiones de la mucosa bucal. Esta falta de barrido mecánico salival favorece la colonización bacteriana y la

descomposición de los detritus alimenticios, por acción de los microorganismos, provocando halitosis. La disminución del pH de la cavidad bucal sin amortiguación salival y el deterioro de la mucosa bucal, favorecen a las infecciones oportunistas como las candidiasis, la caries dental y enfermedad periodontal. <sup>1-6, 12,13</sup>

En tal sentido el terapeuta debe destinar esfuerzos al estudio y aplicación de procedimientos adecuados que alivien la sintomatología e induzcan a la corrección de dicha patología, intentando reducir al mínimo las complicaciones, y procurando que estos pacientes recuperen las habilidades y los placeres que han perdido como consecuencia de los efectos adversos de las radiaciones ionizantes sobre las glándulas salivales. <sup>2,5,15,16</sup>

En el presente trabajo se evaluó la influencia de aplicar una terapia de oxígeno hiperbárico (OHB) en un grupo de pacientes con signos y síntomas de xerostomía radioinducida (XRI).

**Objetivo general:**

Determinar el efecto del oxígeno hiperbárico (OHB) sobre la tasa de flujo salival y en el metabolismo de las glándulas

salivales, así como sus repercusiones clínicas en pacientes con xerostomía radioinducida.

**Objetivos específicos:**

1. Determinar la influencia de la oxigenoterapia hiperbárica sobre las manifestaciones clínicas, metabólicas y morfológicas relacionadas con la xerostomía radioinducida.

2. Determinar la eficiencia de un cuestionario como método de auto evaluación de la función salival.

3. Correlacionar los hallazgos obtenidos en la sialometría como método de evaluación del flujo salival, con los hallazgos clínicos y las pruebas especiales de diagnóstico.

4. Evaluar los resultados de la sialocintigrafía y de la biopsia de glándulas salivales menores como métodos objetivos en relación al metabolismo funcional y a las variaciones en los patrones histológicos del tejido glandular respectivamente.

La **justificación** de este trabajo de investigación está inspirada en la evidencia de que la utilización adecuada de la

oxigenoterapia hiperbárica ha sido eficaz entre un 75% y 85% en la recuperación vascular de los tejidos post-irradiados, por lo cual se puede entonces inferir que el tejido glandular salival también pudiera beneficiarse con esta terapia. A excepción del trabajo realizado por Fontanesi<sup>21</sup> y col. en 1991, no se han publicado estudios clínicos determinantes en cuanto a la eficacia de esta terapia en el tratamiento de la disfunción de las glándulas salivales post-irradiadas, ni en su indicación o utilidad en el manejo de la xerostomía radioinducida como alternativa terapéutica viable que pudiera promover condiciones compatibles con una mejor situación de salud, calidad de vida y confort para esos pacientes, ya que hasta la fecha no existe ningún tratamiento realmente efectivo contra esta condición.<sup>17-21</sup>

Se realizó una **investigación experimental** en un grupo de 14 pacientes, de ambos sexos, previamente irradiados con más de 5.000 centigray (cGy) en la región de cabeza y cuello, con o sin quimioterapia coadyuvante, con signos y síntomas de xerostomía radioinducida, en edades comprendidas entre 20 y 71 años de edad, que acudieron a consulta oncológica de control, en los Servicios de Cabeza y Cuello de tres centros oncológicos del área metropolitana de Caracas: Instituto de Oncología "Dr.

Luis Razetti”, Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” y Hospital Universitario de Caracas.

Este grupo de pacientes fue evaluado en dos etapas. Durante la primera fase se le aplicaron las pruebas clínicas: anamnesis, examen clínico, sialometría, sialocintigrafía, cuestionario subjetivo para la evaluación de la función salival y biopsia excisional de glándulas salivales menores provenientes del labio inferior, antes de haber recibido el tratamiento experimental (grupo de control). En la segunda fase los sujetos recibieron tratamiento con oxígeno terapia hiperbárica, y al finalizar el protocolo se le aplicaron nuevamente las pruebas clínicas y el cuestionario subjetivo para la evaluación de la función salival.



## **II. MARCO TEÓRICO**

### **II.1 Glándulas salivales**

Las glándulas salivales son glándulas exocrinas, con secreción de tipo merocrina, es decir que la liberación del producto secretorio ocurre a través de exocitosis, en donde ni la membrana plasmática ni el citoplasma constituyen una parte de la secreción; las unidades secretoras vierten su contenido en la cavidad bucal. Tienen a su cargo la elaboración de un jugo común: la saliva, la cual humedece y protege la mucosa bucal, además ejerce acciones anticariogénicas e inmunológicas y participa en la digestión y en la fonación. La composición de la misma varía en relación con la estructura secretante y de una especie a otra.<sup>22-25</sup>

#### **II.1.1 Clasificación**

En el hombre las glándulas salivales se dividen en mayores y menores. Las glándulas salivales mayores comprenden tres

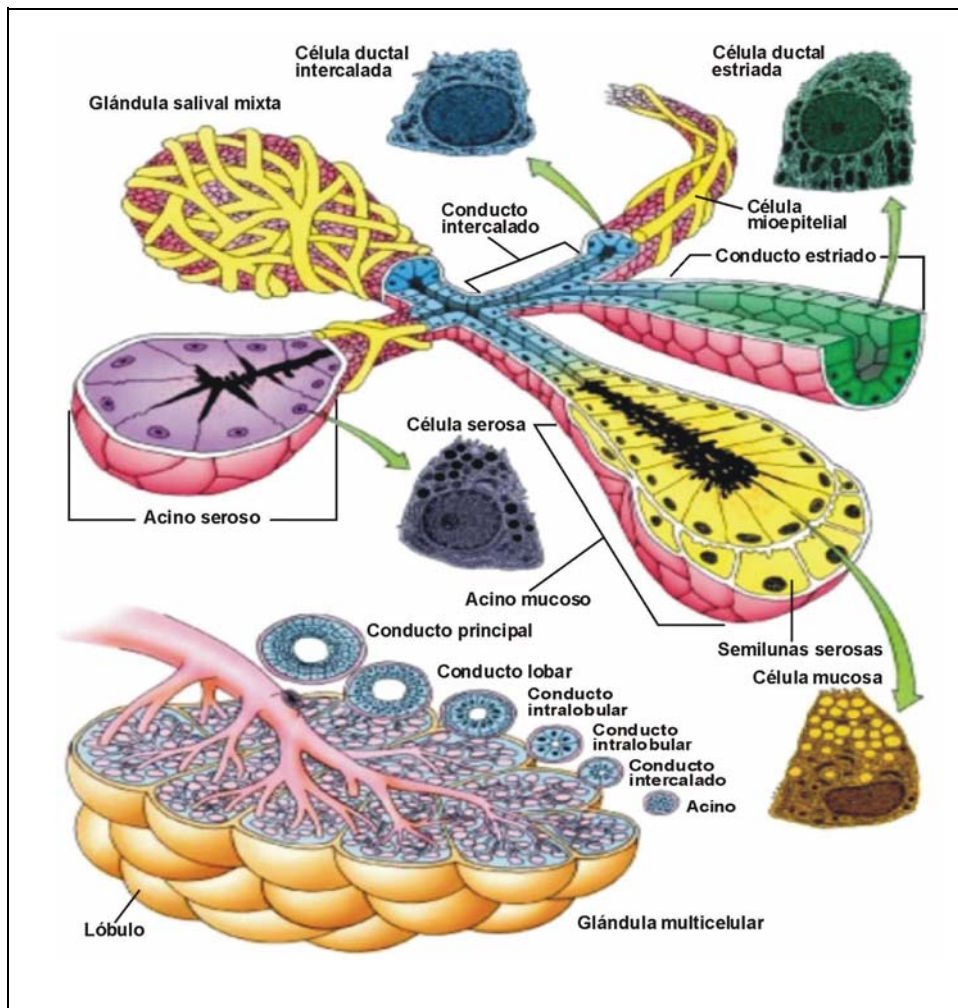
pares dispuestas alrededor de la cavidad bucal, que desembocan en ella por medio de sus conductos principales, y se denominan respectivamente: parótidas, submandibulares o submaxilares y sublinguales; las mismas son glándulas pares con conductos excretores largos. Las glándulas salivales menores o accesorias se encuentran distribuidas en la mucosa y submucosa en toda la cavidad bucal, los únicos lugares donde tales glándulas no se hallan es dentro de la encía y en la porción anterior del paladar duro. Se designan de acuerdo a su ubicación, como las glándulas labiales, genianas, palatinas, linguales y molares o retromolares. Son glándulas pequeñas y muy numerosas, se estima que el ser humano posee entre 450 a 800, y están localizadas muy próximas a la superficie interna de la boca, a la cual están conectadas por conductos excretores cortos.<sup>24,26,27.</sup>

La unidad secretora de las glándulas salivales está representada por acinos o adenómeros, los cuales vierten su secreción a la cavidad bucal por medio de un sistema de conductos (intercalares, estriados y excretores)<sup>24</sup>. A partir de cada acino se origina un conducto, cuya pared está formada por células epiteliales de revestimiento y cuya luz es continuación de la luz del acino. Ambas estructuras, acinos y conductos, constituyen el parénquima o porción funcional de las glándulas.

El parénquima deriva del epitelio bucal, y está acompañado y sostenido por tejido conectivo que conforma el estroma, en el cual se distribuyen los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los nervios simpáticos y parasimpáticos que controlan la función glandular.<sup>24,26,27</sup>

El epitelio de secreción de los acinos está compuesto por dos tipos de células: mucosas y serosas, y existen tres variedades de acinos de acuerdo con el contenido de estos dos tipos celulares: acinos serosos, mucosos y mixtos<sup>24</sup>. Actualmente se sabe que la así llamada célula serosa de la glándula salival humana también segrega cantidades demostrables de polisacáridos, por lo tanto estas células deben ser llamadas, más adecuadamente, células seromucosas.<sup>23</sup>

Se denomina con el término **sialona** a la unidad fisiológica mínima del parénquima glandular salival. Una sialona comprende una pieza secretora o adenómero y las porciones ductales que modifican el producto sintetizado por dicho adenómero, incluyendo al conducto estriado y a la primera parte del conducto excretor.<sup>24</sup>



**Figura Nº 1.** Esquema de una glándula salival que muestra su organización, unidades secretoras y sistema de conductos (Tomado del Atlas de Histología de Gartner y Hiatt; 2002 W.B Saunders Company)

Los adenómeros o acinos, ya sean serosos, mucosos o mixtos, en todos los casos se encuentran rodeados por una lámina basal. Por dentro de la lámina basal se localiza otro tipo celular, las células mioepiteliales, que poseen numerosas prolongaciones citoplasmáticas ramificadas, las cuales abrazan a

las células secretoras y cuya principal función parece ser contraerse para facilitar la expulsión de la secreción de las células acinares.<sup>23,24</sup>

De acuerdo al predominio de uno u otro tipo de acinos en la composición de las diferentes glándulas salivales, éstas son denominadas: **a) serosas puras** cuando están constituidas en su totalidad por acinos de tipo seroso, como es el caso de las parótidas y las glándulas linguales de Von Ebner; **b) mucosas**, si predominan los acinos de este tipo; **c) mixtas**, cuando exhiben en diferentes proporciones acinos serosos, mucosos y mixtos. Las glándulas submandibulares poseen elementos serosos y mucosos con predominio seroso. Las sublinguales tienen células mixtas con predominio mucoso, al igual que las glándulas labiales, bucales y las anteriores linguales. Las de la base y borde de la lengua son glándulas mucosas puras; por el contrario, las dorsales linguales muestran células serosas.<sup>24,26</sup>

### **II.1.2 Vascularización**

La extensa irrigación de las glándulas salivales es necesaria para la rápida secreción de saliva, que está compuesta por un alto porcentaje de agua, (aproximadamente un 99%). Las

ramas principales de las arterias y venas salivales se distribuyen por los tabiques, junto a los grandes conductos excretores. Las ramificaciones vasculares más pequeñas acompañan a los conductos de menor calibre, y dan origen a una profusa red capilar que rodea los acinos y conductos intralobulillares, la cual está particularmente bien desarrollada alrededor de los conductos estriados. La distribución de capilares alrededor de las piezas secretorias terminales no es tan densa, y toma la forma de arcos arteriales a medida que los capilares se originan en los extremos de los vasos que irrigan los conductos intralobulillares.<sup>23,24</sup>

La red de microcirculación existente alrededor de la sialona posee sistemas de esfínteres precapilares que, tras la estimulación nerviosa, permiten un marcado incremento del flujo sanguíneo en un período de 2 a 5 segundos. El bloqueo del retorno venoso de la microcirculación hace posible una elevación súbita de la presión capilar que facilita la secreción de la saliva. El retorno venoso se realiza por medio de venas acompañantes, así como por un conjunto de venas más grandes que drenan directamente hacia la periferia.<sup>23,24</sup>

Los capilares linfáticos se originan en fondo de saco en el seno de los lobulillos. Los vasos linfáticos que abandonan las glándulas salivales mayores drenan en los ganglios linfáticos ubicados en la periferia de ellas y en aquellos de localización intraglandular, como en el caso de la parótida. Los linfáticos colectores desembocan en las cadenas cervicales profundas.<sup>24</sup>

La glándula parótida se encuentra irrigada por ramas de la arteria carótida externa, la cual entra a la glándula e inmediatamente se divide en sus dos ramas terminales. La maxilar interna se dirige hacia la cara antero-interna y emerge a la altura del cuello del cóndilo. La rama temporal superficial emerge de la glándula por la parte supero-externa a través de la rama transversal de la cara. Las venas a su vez terminan en la yugular externa y los vasos linfáticos se dirigen a los ganglios parotídeos, y de allí a los cervicales profundos.<sup>24</sup>

Las arterias que irrigan a la glándula submandibular son ramas de la arteria lingual, submaxilar y de la facial con el mismo nombre. Las venas acompañan en su trayecto a las arterias recibiendo el mismo nombre.<sup>24</sup>

La irrigación de la glándula sublingual proviene de las arterias lingual y facial que nutren a la glándula a través de sus ramas sublingual y submentoniana respectivamente. Las venas se dirigen hacia la vena ranina y de allí a la yugular externa.<sup>24</sup>

### **II.1.3 Inervación**

Cada glándula salival tiene terminaciones sensitivas y dos clases de fibras nerviosas neurovegetativas secretoras aferentes (parasimpáticas y simpáticas). Las parasimpáticas llegan por el nervio cuerda del tímpano, hasta el ganglio submaxilar y de allí se dirigen a las glándulas submaxilar y sublingual. Las de la parótida siguen el trayecto del nervio glossofaríngeo y luego la rama aurículo-temporal del nervio maxilar inferior. Las fibras simpáticas para las tres glándulas vienen siguiendo el trayecto de las ramas colaterales de la arteria carótida externa. Los nervios vasodilatadores vienen con la cuerda del tímpano y los vasoconstrictores acompañan a las fibras simpáticas.<sup>29,30</sup>

A diferencia de lo que ocurre con otras glándulas exocrinas, el control de la secreción salival lo ejerce, casi exclusivamente, el sistema nervioso autónomo; dado que las hormonas por sí solas no provocan la actividad de las glándulas



salivales. La inervación de las glándulas salivales es especialmente compleja, ya que las glándulas reciben nervios secretomotores de fuentes simpáticas y parasimpáticas, pero hay grandes variaciones en los patrones de inervación existentes entre las glándulas y entre los diferentes tipos celulares de la misma glándula<sup>23</sup>. La salivación fisiológica es el resultado de los efectos concertados de ambas inervaciones; si predomina una sobre la otra, varía la composición de la saliva.<sup>24</sup>

Los nervios que penetran en las glándulas salivales siguen a los vasos sanguíneos y se dividen en haces nerviosos progresivamente más pequeños hasta que forman un plexo final adyacente al parénquima terminal, alrededor de los acinos y conductos. En este plexo, los axones amielélinicos de estos haces están inmersos en el citoplasma de las células de Schwann; de aquí se distribuyen a los músculos de las arteriolas, a las células secretorias de las piezas terminales, a las células mioepiteliales y a las células de los conductos estriados e intercalares.<sup>23,24</sup>

Hay dos tipos morfológicos diferentes de inervación del parénquima. En uno, un axón nervioso puede penetrar la lámina basal, perdiendo su cubierta de Schwann; en la base de los

acinos se han observado terminaciones nerviosas intraepiteliales (inervación hipolemálica), con botones axónicos cargados de vesículas de neurotransmisores, que se sitúan en relación a las células secretoras y también a las células mioepiteliales. Las membranas plasmáticas del Terminal axónico y la célula inervada quedan separadas por apenas 10 a 30 nm. Con este tipo de inervación un solo axón es capaz de contactar con varias células secretoras, a la misma célula varias veces, así como con células mioepiteliales.<sup>23,24</sup>

También se ha descrito un tipo de inervación subepitelial (epilemálica), particularmente en el caso de las células serosas y de las células del sistema ductal. En este caso los axones pueden permanecer en el tejido conectivo separados de las células secretoras por la membrana basal, y los neurotransmisores deben difundir a través de dicha estructura, recorriendo unos 100 a 200 nm. Las uniones comunicantes existentes entre las células acinosas permiten difundir el estímulo entre ellas. En el sistema ductal la inervación está confinada habitualmente al tejido conectivo.<sup>23,24</sup>

La secreción salival es regida a través de impulsos parasimpáticos provenientes de los núcleos salivales superior e

inferior, que están situados en la parte externa de la formación reticular.<sup>29-31</sup> Estos núcleos están constituidos en su parte superior por neuronas del nervio intermediario de Wrisberg, que forman una columna compacta que se extiende hacia abajo para unirse al núcleo salival inferior del nervio glossofaríngeo.<sup>23, 31</sup>

Las fibras secretoras del núcleo salival superior abandonan la protuberancia dentro del nervio intermediario de Wrisberg, se separan más adelante de él junto con la cuerda del tímpano y después de atravesar al ganglio submaxilar se dirigen hacia las glándulas salivales submaxilar y sublingual. Otras fibras, igualmente de carácter secretorio y algunas vasomotoras, toman la vía del nervio petroso superficial mayor, van al ganglio esfenopalatino para terminar en la glándula lacrimal y en las glándulas mucosas de la nariz y del paladar. Por esta misma vía y a través del nervio trigémino, llegan fibras afrentes al núcleo salival, para la regulación de los reflejos secretores lacrimales y salivales.<sup>31</sup>

La regulación refleja y la secreción continua no estimulada es dirigida por los núcleos salival superior e inferior, sin embargo la regulación de la calidad y cantidad, en relación a la secreción continua, es dirigida por el sistema simpático. Esta regulación se

hace por intermedio de fibras simpáticas provenientes del plexo periarterial de la arteria maxilar interna que a su vez vienen del plexo simpático pericarotídeo y más allá, del ganglio simpático cervical superior.<sup>31</sup>

Las terminales simpáticas son adrenérgicas y liberan el neurotransmisor norepinefrina (noradrenalina), el cual interacciona con receptores a y b adrenérgicos de la membrana plasmática de las células inervadas. A su vez, las terminaciones parasimpáticas son colinérgicas, liberan acetilcolina que se une a receptores colinérgicos, también denominados muscarínicos. Se han detectado otros neurotransmisores, del tipo de los neuropéptidos, como la denominada “sustancia P”.<sup>32</sup>

En las glándulas sublinguales y glándulas salivales menores humanas se han podido identificar claramente axones colinérgicos, pero la inervación adrenérgica aparece pobremente desarrollada y relacionada en especial con la musculatura de los vasos sanguíneos. La escasa inervación adrenérgica en estas glándulas estaría relacionada con un mecanismo de control diferente al que controla a la parótida y submaxilar. Hay una secreción salival mínima continua, cuyos valores más bajos corresponden a las horas de sueño, que sería elaborada

principalmente por las glándulas salivales menores. Esta secreción dependería de un estímulo parasimpático mantenido mediante la liberación de pequeñas cantidades de acetilcolina.<sup>24</sup>

Existe una íntima relación entre el estímulo y la calidad de la saliva; existen interacciones complejas entre los nervios simpáticos y parasimpáticos, los cuales pueden actuar de forma sinérgica sobre las glándulas salivales. Ambos sistemas activan la secreción salival, sin embargo, cada uno de ellos puede provocar respuestas celulares notoriamente diferentes. La estimulación parasimpática provoca una secreción abundante y acuosa; por el contrario, el sistema simpático causa una secreción de un escaso volumen de saliva espesa, viscosa, con predominio de mucoproteínas.<sup>24</sup>

#### **II.1.4 Saliva**

“Descuidada por los odontólogos e ignorada por los médicos, la saliva es el fluido corporal menos conocido y el menos apreciado del cuerpo humano; aun cuando esta secreción cumple una función vital en la integridad de los tejidos bucales y en la selección, ingestión y preparación de los alimentos para la digestión”.<sup>5,11,22</sup>

La saliva desempeña un papel significativo en la protección de la cavidad oral de las agresiones ambientales físicas y microbianas. También facilita las funciones bucales como el habla, la masticación y la deglución. La pérdida de saliva se manifiesta como hiposialia, boca seca, o xerostomía.<sup>5,10,22,33-36</sup>

La saliva es una secreción compleja. La mezcla de fluidos bucales proviene principalmente de las glándulas salivales mayores (93% de la secreción) y menores (7% de la secreción). Adicionalmente, la saliva contiene un número de constituyentes como líquido crevicular, suero, células sanguíneas, bacterias y sus productos, células descamadas, virus, hongos, restos de comida y restos de expectoraciones bronquiales.<sup>37</sup>

Existe una marcada correlación entre los niveles de plasma sanguíneo y los niveles en saliva de hormonas y medicamentos. Esta correlación forma la base de la propuesta de utilizar la recolección de saliva como método no invasivo para monitorear dichas hormonas, drogas terapéuticas y drogas ilícitas. También se está utilizando la recolección de saliva para detectar la presencia de anticuerpos al HIV-1.<sup>37</sup>

### **II.1.5 Funciones de la saliva**

Las funciones salivales involucradas en mantener la integridad de los tejidos de la cavidad bucal están relacionadas con la secreción basal no estimulada (en reposo); en las funciones relacionadas con los alimentos esta involucrada la saliva estimulada.<sup>3,13,36,38,39</sup> En el área de la odontología la fisiopatología de las glándulas salivales tiene una trascendencia enorme en todos los procesos, tanto normales como patológicos, que se pueden producir en la cavidad bucal.<sup>22,40,41</sup>

Las funciones que ejerce la saliva son en gran parte muy conocidas desde hace tiempo, pero hay otros aspectos que son desconocidos y que han motivado que diversos autores trabajen en ello durante los últimos años. La primera función y la más conocida es la lubricación del bolo alimenticio. Proporciona un ambiente húmedo y limpio en la boca, facilitando la articulación de la palabra y la sensación del gusto por medio de los corpúsculos gustativos. En segundo lugar, secretan enzimas que desempeñan un importante papel en la digestión de los alimentos. En tercer lugar, secretan hormonas y otros componentes como la parotina, un estimulante del crecimiento de las células ganglionares (factor de crecimiento nervioso), un

factor de crecimiento epitelial que controla la queratinización epidérmica y la erupción dentaria, un factor controlador de la producción de linfocitos tímicos y factores de crecimiento mesodérmico.<sup>40-43</sup>

Además la superficie dentaria no se encuentra en contacto directo con la cavidad bucal, ya que inmediatamente después de cepillar un diente, comienzan a depositarse sobre su superficie, por un proceso de absorción altamente selectivo y específico, proteínas de origen salival y del fluido crevicular, formándose como resultado una película acelular, denominada Película Adquirida. En el proceso de formación de esta película, son incorporadas a su superficie una serie de componentes de origen salival tales como las enzimas lisosima, peroxidasa y amilasa, que pueden influenciar la colonización bacteriana sobre la película.<sup>44-46</sup>

Schwarz<sup>47</sup> considera que la principal función de la saliva en un sentido reológico es la lubricación, que incluye el recubrimiento de las superficies bucales y a su vez contribuye a modificar la consistencia de los alimentos ingeridos. Describe el comportamiento del fluido salival como una película comprendida entre dos superficies próximas, ilustrándola con una situación en



la cual la saliva estaría ocupando el espacio entre dos estructuras bucales, sometida a una fuerza de presión que puede ser de una intensidad mayor o menor dependiendo de si las estructuras se encuentren en un estado estático o dinámico, y que este flujo se deformará de acuerdo a la velocidad con que se deslicen las superficies y la distancia existente entre las mismas; esto va a depender de la resistencia interna del flujo salival y la superficie con la que establezca contacto, lo que causa que aparezca la lubricación.<sup>47</sup>

Este mismo autor refiere que el fluido salival escurre continuamente entre las superficies de las estructuras bucales a una velocidad que va a depender de su viscosidad, densidad y del grosor de la capa de saliva, la cual a la vez que baña la boca y se desplaza, presenta una fase líquida, una gaseosa en donde forma burbujas y una fase en gel, confiriéndole propiedades reológicas altamente variables a la saliva.<sup>47, 48</sup>

### **II.1.6 Características de la saliva**

La saliva está compuesta por un 99% de agua y por un 1% de sólidos disueltos. Estos sólidos pueden ser diferenciados en

tres grupos: componentes orgánicos proteicos, los no proteicos y los componentes inorgánicos o electrolitos.<sup>3,4,22,44</sup>

Entre los componentes inorgánicos de la saliva se encuentran los siguientes electrolitos: amoníaco, bicarbonato, calcio, cloruro, floruro, yodo, magnesio, fosfatos, potasio, sodio, sulfatos, tiocinatos y amortiguadores no específicos.<sup>48</sup>

Los iones inorgánicos como el sodio, el potasio y bicarbonato, son requeridos para mantener la osmolaridad de la saliva, además el bicarbonato es la principal sustancia que permite mantener el pH normal de la saliva a través de su capacidad amortiguadora. El calcio, el fosfato y floruro se requieren para la remineralización y prevención de lesiones cariosas.<sup>34</sup>

### **II.1.7 Mecanismos de secreción salival**

El mecanismo de secreción es distinto según el tipo de componente. La secreción de productos inorgánicos (agua y electrolitos) proviene del plasma sanguíneo y la de los orgánicos,

en su mayor parte, del proceso de secreción intracelular de las células acinares.<sup>40,41</sup>

Muchos factores pueden afectar la composición de la saliva, como el tipo de glándula del cual es excretada. El factor principal del cual depende la composición de la saliva es el nivel de flujo salival: a medida que el flujo se incrementa, la concentración de algunos constituyentes aumenta, como proteínas, cloro, sodio y bicarbonato; mientras que la concentración de otros componentes disminuye, como fosfatos y magnesio.<sup>48,49</sup>

La saliva es secretada en respuesta a estímulos de neurotransmisores. Durante el período de sueño se produce muy poca saliva. En la vigilia, durante la mayor parte del día, bajo condiciones de descanso y estimulación mínima, la señal a los neurotransmisores es baja y ocurre una secreción salival basal o flujo salival no estimulado, el cual se considera una secreción protectora. Durante el consumo de alimentos se produce una liberación acentuada de neurotransmisores debido a los estímulos de la gustación y de la masticación, y la secreción salival aumenta, produciéndose el flujo salival estimulado,

necesario para facilitar los procesos de formación del bolo y la deglución, así como la fonación.<sup>31,37,39</sup>

### **II.1.8 Métodos de diagnóstico de las afecciones de las Glándulas Salivales**

La detección de las afecciones de las glándulas salivales puede realizarse mediante punción aspiración con aguja fina, biopsias, valoraciones químicas, cuantitativas y diagnóstico por imágenes.<sup>11,22,26,29,50,</sup>

Los métodos diagnósticos basados en el estudio morfológico de las glándulas salivales se centran fundamentalmente en la citología obtenida por punción aspiración con aguja fina y la histopatología conseguida tras la biopsia. Sin embargo, existen métodos morfológicos muy recientes que se fundamentan en el estudio ultraestructural de la organización de la saliva solidificada por medio de nitrógeno líquido, que proporciona resultados entre los estudios de sus componentes y los morfológicos propiamente dichos.<sup>51</sup>

a) Citología por punción-aspiración con aguja fina (PAAF): este método se basa en el análisis de células y material que es

aspirado a través de una fina aguja, de áreas glandulares o paraglandulares, para posteriormente ser depositado en un portaobjetos fijado y teñido. Mediante el estudio de este material celular se puede valorar la naturaleza de las lesiones, de forma especial en las tumefacciones de las glándulas salivales, aunque donde tiene mayor utilidad es en el control de las lesiones malignas. Este método no reemplaza a la biopsia, sino que es complementario, y de forma sencilla y rápida proporciona una orientación diagnóstica.<sup>26,51</sup>

b) Biopsia: la toma de material glandular puede realizarse por medio de cirugía; por lo general es efectuada en las glándulas salivales labiales, siendo un indicador válido del estado de las glándulas salivales mayores.<sup>37</sup> Esta técnica se basa en la obtención de una muestra del tejido y, tras fijarlo y teñirlo, en su observación al microscopio para su valoración. El acceso superficial es muy fácil y sencillo en las glándulas salivales menores, pero resulta más complicado en las mayores debido a que éstas son más profundas, restringiéndose a lesiones de carácter importante y realizándose normalmente de forma preoperatoria, habiéndose valorado previamente la lesión mediante citología por punción aspiración.<sup>51</sup>

La biopsia de glándulas salivales menores se realiza a través de la mucosa normal en el labio inferior entre la línea media y la comisura. El labio es evertido y se hace una incisión única horizontal de 1,5 a 2 cm en la mucosa, y con la ayuda de pinzas dentadas finas se va debridando por debajo de la mucosa hasta que aparecen los grupos glandulares. Se extirpan un mínimo de tres a cinco lobulillos glandulares y se colocan en formol, seguidamente se sutura. En ocasiones se producen alteraciones de sensibilidad en la zona labial correspondiente, que suelen desaparecer con el tiempo en la mayoría de los casos. Esta es la prueba diagnóstica más específica y de mayor uso en casos de sospecha de Síndrome de Sjögren.<sup>51,52</sup>

c) Sialoquímica: se utiliza para monitorear niveles de ciertas sustancias e iones, para indicar el estado funcional de los ductos y acinos salivales así como la barrera sanguínea-glandular. Consiste en valorar los distintos componentes de la saliva según técnicas de laboratorio estandarizadas, en busca de: electrolitos (sodio, potasio, cloro, fosfato); proteínas totales (amilasa, glicoproteínas, albúmina); inmunoglobulinas.<sup>26,37,54</sup>

d) Diagnóstico por imágenes: incluye la radiografías simples, lateral oclusal y panorámica; imagen por resonancia

magnética, estudios con radionucleótidos (gammagrama); ultrasonido (ecografía); la tomografía computarizada y las sialografías.<sup>26,54</sup>

Las radiografías comunes son de escaso valor, excepto en presencia de cálculos (sialolitos) o de una invasión avanzada de las estructuras óseas circundantes. Si se sospecha la presencia de un sialolito, las radiografías oclusales y laterales oblicuas son útiles para identificar cálculos submaxilares. Los sialolitos parotídeos pueden identificarse mediante radiografías simples o panorámicas.<sup>26,53,54</sup>

e) Sialografía: es un método importante para observar el sistema ductal y útil en el diagnóstico de cálculos que no se palpan clínicamente ni se observan con radiografías usuales. La técnica consiste en introducir líquido de contraste en las estructuras glandulares a través de los conductos excretores, luego se toma una radiografía para observar los componentes acinar y tubular. Posibilita localizar o diferenciar procesos tumorales, quísticos, estrechez de conductos y fístulas. Cada vez se utiliza menos esta técnica invasora y se está sustituyendo actualmente por el ultrasonido y/o la tomografía axial computarizada.<sup>26,53,54</sup>

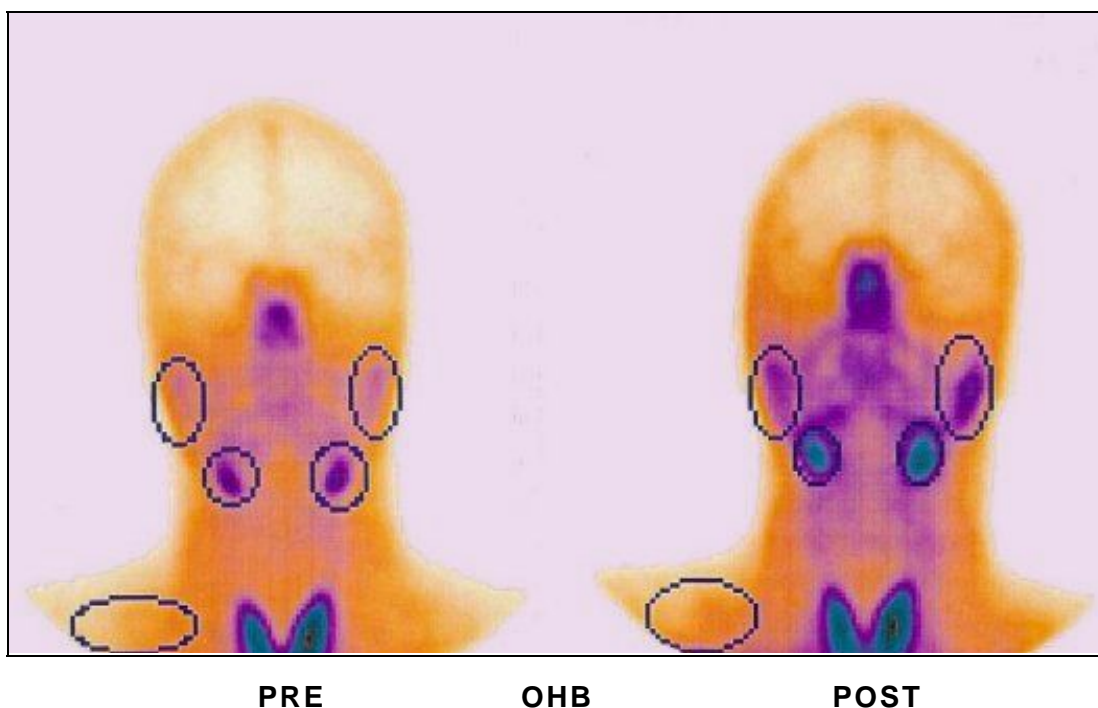
f) Sialocintigrafía: la cintigrafía (escintigrafía), gammagrafía o centelleografía, es un método no invasivo que valora las zonas funcionantes. El trazador utilizado es el tecnecio-99 metaestable (T99m), que se combina con  $O_4$  para formar pertechnetato (si se trata de imágenes de glándulas salivales). Las glándulas salivales con metabolismo rápido se unen de preferencia al compuesto  $O_4$  y su marcador radiactivo, en tanto que los tejidos inactivos unen mucho menos material.<sup>30,51,53,55</sup>

Esta imagen por radionucleidos es de hecho una imagen del metabolismo tisular más básico. Se utiliza tecnecio-99m porque produce rayos gamma que se registran con facilidad, tiene una vida media corta de seis horas y la radioactividad residual es insignificante en el transcurso de 24 horas de su inyección. Este radiofármaco tiende a concentrarse y eliminarse especialmente en las glándulas salivales (la concentración en éstas es 20 veces mayor que en el plasma) y es transferido desde la sangre a nivel de las células epiteliales situadas en los canalículos intralobulares.<sup>30,51,53,55</sup>

La cintigrafía salival secuencial o sialocintigrafía consiste en registrar la captación, concentración y excreción de tecnecio



99m-pertecnetato por las glándulas salivales mediante una cámara de centelleo gamma. La imagen suele obtenerse durante tres fases de la captación: diseminación del marcador radiactivo a través del sistema vascular, concentración en las glándulas y finalmente secreción. Se inyectan vía IV 10 milicuries del isótopo radiactivo; se toman fotografías cada dos minutos durante los 10 primeros y a continuación a intervalos de 10 minutos por una hora.<sup>30, 51, 55</sup>



**Figura N° 2.** Sialocintigrafía: imagen de captación del radiofármaco que refleja el funcionalismo de las glándulas

Es un test funcional del sistema glandular salival que se ha utilizado con éxito para imágenes de una gran variedad de

trastornos de las glándulas salivales que incluyen: sarcoidosis, síndrome de Sjögren, sialadenitis y cicatrización postoperatoria, cuyas principales indicaciones son los trastornos funcionales.<sup>30</sup>

g) Sialometría: determinación cuantitativa de la salivación luego de un estímulo o sin él. La medición de la tasa de flujo salival total no estimulado (en reposo) y estimulado, deberá ser realizada en un área tranquila, en ayunas o por lo menos dos (2) horas después de la ingesta de alimentos, durante las primeras horas de la mañana, entre las 08:00 y las 10:00 a.m. Se realizará primero la medición de la saliva total no estimulada y luego la estimulada con cera parafinada a los pacientes portadores de prótesis totales o parciales se les indicará que las mismas deben ser removidas antes de la recolección de la saliva total no estimulada y colocárselas para la recolección de la saliva total estimulada.<sup>22,26</sup>

## **II.2 Efectos adversos del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello**

El cáncer de cabeza y cuello frecuentemente se diagnostica en estadios que requieren la instauración de un tratamiento agresivo, quirúrgico, quimioterapéutico y radioterapéutico, que puede producir efectos tóxicos en las células normales. Estos efectos indeseables pueden ser tan marcados que obliguen al clínico a modificar las pautas de tratamiento del cáncer e incluso a la interrupción del mismo. En el control de las complicaciones bucales relacionadas con la terapia del cáncer es imprescindible instaurar las medidas adecuadas previas al tratamiento y tratar adecuadamente las complicaciones.<sup>2,56,57</sup>

La rehabilitación es uno de los problemas más importantes en la persona con neoplasias de cabeza y cuello y plantea a los oncólogos, cirujanos, odontólogos, psicólogos, trabajadores sociales y otros profesionales de la salud participantes en el equipo multidisciplinario, el mayor reto de todos para conseguir una rehabilitación exitosa que ayude a recobrar una mejor calidad de vida de estos pacientes.<sup>57-60</sup>



**Figura N.º3:** Imagen radiográfica de paciente con carcinoma de encía en la región molar inferior izquierda.



**Figura N.º4:** Imagen radiográfica del mismo paciente inmediatamente después del tratamiento quirúrgico.

Más que en cualquier otra forma de padecimiento, las mutilaciones inevitables que ocurren luego de la intervención quirúrgica radical u otros recursos terapéuticos heroicos como la radioterapia pueden tener efectos emocionales muy devastadores sobre el paciente, la familia, los amigos y los compañeros de trabajo, debido a que para todos los seres humanos, la región de cabeza y cuello tiene una enorme importancia para la imagen corporal, mucho mayor de la que se pudiera imaginar hasta que se ve deformada por una mutilación terapéutica que no puede esconderse. Por lo tanto, el paciente que se recupera físicamente teme que otros rechacen su aspecto lesionado y percibe el repudio, real o imaginario, de amigos, colaboradores e incluso familiares; con mucha frecuencia el rechazo de otros es verdadero, complicando los problemas del paciente.<sup>56,57,60,61,</sup>

### **II.2.1 Quimioterapia**

La quimioterapia se utiliza como tratamiento de inducción antes de tratamientos locales, como quimioterapia simultánea y como quimioterapia adyuvante después del tratamiento local. El objetivo de añadir la quimioterapia es promover la reducción inicial del tumor y proporcionar un tratamiento temprano contra la micrometástasis.<sup>30, 62, 63</sup>

Dadas las muchas semejanzas que existen entre las células neoplásicas y las células normales, se creía imposible la quimioterapia actual del cáncer, es decir, la citodestrucción inducida químicamente de un tumor, con conservación de las células normales. Sin embargo, dos sucesos en parte fortuitos y las consiguientes pruebas clínicas basadas en un razonamiento intuitivo, despertaron el interés por el posible tratamiento químico o farmacológico del cáncer. El primero consistió en la observación de que los gases de mostaza empleados como armas químicas en la Primera y Segunda Guerras Mundiales, producían linfopenia e involución esplénica en los soldados afectados. Ello llevó a los famosos farmacólogos Goodman y Gilman<sup>62</sup> a sugerir su empleo como agentes terapéuticos en las neoplasias linfoproliferativas; de hecho, el primer intento efectuado con mostaza nitrogenada demostró la utilidad de este compuesto en pacientes con linfomas resistentes a la radiación. Del mismo modo, la observación de megaloblastosis en niños con leucemia linfoblástica aguda hizo pensar al patólogo Sydney Farber<sup>62</sup> que la leucemia podía ser una enfermedad causada por déficit vitamínico. Cuando la administración de ácido fólico empeoró la enfermedad, se concibió la idea de sintetizar un antifolato; se probó con la aminopterna, predecesora del metotrexato (ametopterina), observándose que inducía

remisiones completas en estos pacientes. Por tanto, se demostró que los fármacos podían alterar la historia natural de la enfermedad maligna y que era posible la selectividad de su acción; se podía destruir el tumor hasta niveles clínicamente imperceptibles mientras se mantenía un nivel de toxicidad reversible en los órganos normales.<sup>62</sup>

### **II.2.1.1 Complicaciones bucales de la quimioterapia**

Los agentes quimioterapéuticos usados para erradicar el desarrollo del tumor, también afectan de forma adversa a las células normales, particularmente aquellas que tienen una tasa de recambio alta, como la del epitelio bucal. La capa de células epiteliales bucales, que se dividen con rapidez, es sensible a la quimioterapia, y la muerte celular causa una reacción inflamatoria circundante; en consecuencia casi todos estos agentes antineoplásicos pueden provocar cierto grado de mucositis.<sup>39,64,</sup>

Entre estos antineoplásicos los más utilizados son el metotrexato, la bleomicina, el cisplatino, la vincristina y la hidroxiurea. Los efectos secundarios de estas sustancias son

también importantes: estomatitis, inmunosupresión, inhibición de la medula ósea, insuficiencia renal y disfunción hepática.<sup>2</sup>

Cuando se usan combinados, los agentes quimioterápicos, aumentan la frecuencia e intensidad de la estomatitis. Las concentraciones hícticas y sanguíneas persistentes de los citotóxicos retrasan la reepitelización, y la combinación de la radiación de la cabeza y cuello con la quimioterapia puede incrementar de manera importante el grado de estomatitis o mucositis. Los tejidos blandos afectados con mayor frecuencia son la mucosa labial, la lengua, el paladar blando y las mucosas bucal, labial y faríngea. Los tejidos queratinizados de la encía y el paladar duro sufren menos porque la capa más gruesa de epitelio resiste la coalescencia de la microulceración.<sup>65</sup>

### **II.2.2 Radioterapia**

La radioterapia Oncológica constituye uno de los pilares fundamentales en la terapéutica de las enfermedades malignas; su historia no sobrepasa los cien años, ya que el descubrimiento de Röntgen de los Rayos X ocurrió en 1895. El uso de la radioterapia en el tratamiento del cáncer se fundamenta en el



efecto selectivo y citotóxico de las radiaciones ionizantes sobre las células malignas, que son inmaduras, mal diferenciadas y en constante crecimiento. La radiación destruye células por su interacción con las moléculas de agua en las mismas; se producen moléculas cargadas que interactúan en los procesos bioquímicos de las células. Se altera el ADN y ocurre daño cromosómico. Las células afectadas pueden morir o quedar incapacitadas para dividirse. La meta perseguida es irradiar tumores, con un mínimo de efectos adversos en el tejido normal circundante.<sup>66-68</sup>

#### **II.2.2.1 Principios básicos de la radioterapia**

Una célula es biológicamente viable si cuenta con capacidad ilimitada para la duplicación subsecuente; por tanto, la presencia de solo una célula maligna viable desde el punto de vista biológico basta para garantizar la supervivencia de un tumor. Aunque una masa tumoral pudiera contener muchas células malignas, no todas pueden producir células hijas con reproducción futura ilimitada, conocidas como clonógenas; en consecuencia, la masa tumoral consta de células clonógenas malignas, células no clonógenas malignas y estroma, la proporción varía de un tumor a otro.<sup>69</sup>

La intención primaria de la radiación oncológica es destruir el potencial reproductivo de las células malignas no clonógenas. Esto se denomina “pérdida de integridad reproductiva” o “muerte reproductiva”. Una célula puede encontrarse intacta desde el punto de vista físico, incluso puede presentar una o más mitosis, no obstante, si pierde de manera indefinida la capacidad de división, finalmente muere. Dependiendo del índice de reproducción celular, una masa particular de células tumorales puede manifestar de manera muy precoz o muy tardía, una disminución importante en su volumen, incluso luego de terminar la exposición a la radiación.<sup>69,70</sup>

La radiación es una forma de energía; la absorción de energía radiante en el tejido puede causar excitación o ionización. Se conoce como excitación la elevación de un electrón a un nivel de energía superior en un átomo o molécula. No obstante, si la energía absorbida posee magnitud suficiente para causar la salida de uno o más electrones orbitales, la absorción se conoce como ionización, es decir, inicialmente existe dentro del núcleo el mismo número de cargas positivas (protones) que en la periferia cargas negativas (electrones), de modo que los átomos normalmente tienen una carga eléctrica neutra, pero cuando la radiación actúa sobre la materia y

desprende los electrones periféricos de los átomos, los transforma en iones, que pueden ser positivos por la pérdida del electrón, o negativos por el electrón libre que afecta otros átomos en forma de una carga eléctrica negativa conocida como radiación ionizante. La premisa básica de la radiación oncológica es el cambio ocurrido en los átomos de la materia biológica y la muerte celular resultante.<sup>69,71</sup>

La radiación es energía que se distribuye a través del espectro electromagnético en forma de ondas (longitud de onda larga, frecuencia baja) o de partículas (longitud de onda corta, frecuencia elevada).

La radiación electromagnética caracterizada por longitudes de onda larga y frecuencias bajas se describe como radiación no ionizante: las ondas de radio y las microondas, los rayos infrarrojos y la luz ultravioleta son ejemplos de radiación no ionizante. Producen la vibración y rotación de los átomos de las moléculas biológicas.<sup>72</sup>

La energía radiante de longitud de onda corta y frecuencia elevada puede ionizar las moléculas biológicas y desprender electrones. Los rayos X, rayos gamma y rayos cósmicos son

formas de radiación ionizante, y ésta puede aparecer en forma de ondas electromagnéticas, como los rayos X producidos por un tubo roentgen; los rayos gamma emitidos por fuentes naturales; en forma de partículas que son liberadas por la degradación natural de los radioisótopos o mediante la aceleración artificial de partículas subatómicas. Las radiaciones corpusculares o radiación de partículas se clasifica por el tipo de partículas emitidas: partículas alfa, partículas beta o electrones, protones, neutrones, mesones y deuterones. La energía de estas partículas se mide en millones de electrón-voltios (MeV). Los radioisótopos se degradan mediante la emisión de partículas alfa o beta, o a través de la captura de electrones.<sup>72</sup>

Los electrones son partículas diminutas cargadas negativamente que se pueden acelerar a diversas energías mediante dispositivos eléctricos, como un betatrón o un acelerador lineal. La capacidad para regular la energía de un rayo terapéutico de electrones, y por tanto su profundidad de penetración en el tejido, permite que el radioterapeuta tenga mucha exactitud al aplicar dicho rayo en los tejidos.<sup>69</sup>

Los protones son partículas con carga positiva originados en el núcleo atómico; la masa del protón es tan grande en

comparación con la del electrón, que se requieren equipos eléctricos costosos para acelerarlo hasta un nivel de energía terapéutico. Los neutrones son partículas con masa similar a los protones pero carecen de carga eléctrica; sin la misma, no se pueden acelerar en un dispositivo de tipo eléctrico. Mediante el ciclotrón es posible producir neutrones con fines terapéuticos: al acelerar una partícula con carga positiva, como un deuterón, que consta de un protón y un neutrón estrechamente relacionados, a alta energía y después de impactarlo contra un blanco conveniente de berilio, se separa el protón del deuterón, dejando al neutrón con buena parte de la energía cinética de la partícula original.<sup>69</sup>

Las partículas alfa están constituidas por dos neutrones y dos protones y no incluyen electrones orbitales, tienen una intensa capacidad de ionización pero muy baja penetración debido a su gran tamaño. Por el contrario, las partículas beta difieren de manera considerable con respecto a las alfa, tanto en carga como en masa, puesto que son electrones separados del núcleo de un átomo; estas partículas tienen una capacidad ionizante menor que las partículas alfa, pero cuentan con una penetración mayor.<sup>69,72</sup>

### II.2.2.2 Dosimetría

La dosis de radiación ionizante se mide en varios tipos de unidad:<sup>62,72</sup>

Roentgen: Unidad de carga producida por los rayos X o los rayos gamma que al ionizar 1cc de aire en condiciones normales de presión y temperatura produce una unidad electrostática de carga negativa.

Rad: Dosis de radiación que da lugar a la absorción de 100 ergios de energía por gramo de tejido; 1 gramo de tejido expuesto a 1 roentgen de rayos gamma es igual a 93 ergios.

Gray (Gy): Dosis de radiación que da lugar a la absorción de 1 joule de energía por kg. de tejido, que también equivale a 100 rad; el término rad fue reemplazado por el de Gray. 1Gy corresponde a 100 rads, o sea que una dosis de 1 rad es igual a 0,01 Gray ó a 1 centigray (cGy).

Rem: dosis de radiación que causa un efecto biológico equivalente a un rad de rayos X o rayos gamma.

Sievert (Sv): dosis de radiación que causa un efecto biológico equivalente a 1 Gy de rayos X o rayos gamma.<sup>72</sup>

Estas mediciones no permiten una cuantificación directa de la energía transferida por unidad de tejido y por lo tanto no permiten conocer los efectos biológicos de la radiación. Los términos que aparecen a continuación proporcionan una mejor aproximación a esta información.<sup>72</sup>

La transferencia de energía lineal (LET) expresa la pérdida de energía por unidad de distancia en forma de electrón-voltios por micrómetro; este valor depende del tipo de radiación ionizante. La LET es elevada en las partículas alfa, más baja en las partículas beta y todavía más baja en los rayos gamma y los rayos X. Por tanto, las partículas alfa y beta pueden penetrar distancias cortas e interactúan con muchas moléculas dentro de esta distancia corta de penetración. Los rayos gamma y los rayos X penetran profundamente, pero interactúan con un número relativamente pequeño de moléculas por unidad de distancia.<sup>72</sup>

La eficacia biológica relativa (RBE) es simplemente un cociente que representa la relación de la LET de diferentes formas de irradiación con relación a los rayos gamma del cobalto

y a los rayos X de megavoltaje, debido a que ambos presentan una RBE que corresponde a la unidad.<sup>72</sup>

El tipo de equipo tiene un impacto importante sobre los efectos tóxicos y terapéuticos de la radioterapia. Las máquinas de ortovoltaje administran la máxima dosis de radiación en la superficie, por lo que las quemaduras cutáneas son el efecto tóxico inmediato limitante de la dosis. Por el contrario, el supervoltaje, de mayor energía, suministra la máxima radiación a mayor profundidad y, en consecuencia, no afecta tanto a la piel.<sup>62</sup>

Los electrones pueden ser útiles para radiar lesiones de piel, tumores de parótida y ganglios cervicales. Se ha señalado que la radiación de megavoltaje (MeV) mediante el uso de cobalto-60 (Co-60) o un acelerador lineal de 4 MeV ó mayor no afectan tanto a la piel y el hueso; el acelerador lineal proporciona variabilidad de penetración debido a la capacidad para modificar la energía de las partículas.<sup>53</sup>

Para tratar tumores superficiales puede utilizarse radiación con penetración baja; en la terapéutica de lesiones de piel y labios suele usarse radiación de kilovoltaje bajo. El tratamiento



con haz de electrones proporciona radiación superficial y ha sustituido en gran parte a los aparatos de rayos X de kilovoltaje bajo porque los electrones producen la dosis requerida con rapidez y una caída rápida de la misma; en consecuencia, es posible controlar relativamente la profundidad de penetración.<sup>53</sup>

La radiación puede ser administrada de forma externa, como la cobaltoterapia y acelerador lineal, o bien mediante agujas de un material radioactivo que se insertan en la zona del tumor, lo que se conoce con el nombre de radioterapia intersticial o braquiterapia. Ambas formas son eficaces para la destrucción de las células tumorales; sin embargo, los efectos de la irradiación no sólo afectan a las células malignas, ya que también son absorbidas las radiaciones por los tejidos bucales adyacentes y, de forma especial aquellos que poseen una elevada capacidad de renovación.<sup>51,70</sup>

### **II.2.2.3 Mecanismos celulares de la lesión por radiación**

La radiación destruye células por su interacción con las moléculas de agua en las mismas, produciendo moléculas cargadas que interfieren en los procesos bioquímicos de las células. Se altera el ADN y ocurre daño cromosómico. Las

células afectadas pueden morir o quedar incapacitadas permanentemente para dividirse. Debido al mayor potencial de reparación celular de los tejidos normales en contraste con las células malignas, y la radiosensibilidad más elevada de estas últimas debida a su tasa de crecimiento más alta, se logra producir un efecto diferencial.<sup>53,62,68</sup>

La radiosensibilidad de la célula depende de la etapa del ciclo de la misma al momento de la radiación, y es directamente proporcional a la actividad mitótica e inversamente proporcional al nivel de especialización.<sup>53,72,73</sup>

El efecto biológico de la radiación depende de la dosis por fracción, el número de fracciones por día, el tiempo total de tratamiento y la dosis total de radiación. El periodo más sensible a la radiación en el ciclo celular es justo antes de la mitosis, o fase G2 tardía, y durante la mitosis. El intervalo más resistente es durante la etapa S, el lapso de la síntesis del ADN. En cualquier instante en particular el tumor está formado por células en todas las fases del ciclo celular. La importancia de las multifracciones diarias es que el mayor número de tratamientos de radiación incrementa la probabilidad de afectar las células en una etapa sensible del ciclo.<sup>62,69,72</sup>

La radioterapia se proporciona en fracciones diarias por un número establecido de días para lograr mayor efecto terapéutico. Las células tumorales centrales, relativamente hipóxicas, son menos sensibles a la radioterapia, pero pueden oxigenarse más a medida que se afectan las células periféricas por la radiación y en consecuencia son más sensibles a las fracciones subsecuentes de la radioterapia.<sup>53,69</sup>

Se sabe bien que existe una relación entre la dosis de radiación y la supervivencia de una población celular. La supervivencia de las células está influida por la reparación del daño subletal, la oxigenación de las células, la dosis total, el tamaño de la fracción y el tipo de radiación utilizada. Se ha encontrado que es posible proporcionar a los tejidos entre 180 y 200 cGy por fracción por día sin producir complicaciones importantes.<sup>53, 62,69,72,75</sup>

#### **II.2.2.4 Patofisiología del tejido irradiado**

El resultado biológico de la radiación ionizante es la destrucción de células en la zona tratada a pesar de los esfuerzos de los radioterapeutas, que incluyen fuentes de radiación, fraccionamiento, hiperfraccionamiento, supervoltaje,

radioprotectores, disposición de los campos, etc.; desafortunadamente, esta energía no es controlable al grado de ser selectiva de manera exclusiva para las células patológicas y siempre, aunque se intenta controlar el daño a los tejidos circundantes al tumor, estos serán afectados. Las células normales dentro del campo de radiación son heterogéneas en cuanto a su tipo y a su radiosensibilidad.<sup>68-70</sup>

Nicolievsky<sup>76</sup> y col. en 1994, afirman que la secuencia histopatológica de eventos después de la exposición del tejido normal a la radiación se divide en cuatro fases:

Fase I: daño agudo a las células, vasos sanguíneos y tejido conectivo.

Fase II: recuperación de la agudeza de la fase I, persistencia de necrosis celular, iniciación del proceso fibrótico a nivel arteriolocapilar.

Fase III: mínimo cambio del parénquima celular, cambios degenerativos en la vascularidad fina.

Fase IV: involución gradual prematura de los tejidos con hipoplasia, atrofia, fibrosis y necrosis.

Los efectos agudos de la radiación ionizante van desde la necrosis para dosis elevadas ( $> 1000$  cGy), a la destrucción de las células proliferantes para dosis intermedias (100 a 200 cGy) y a la ausencia de alteraciones histopatológicas para dosis menores de 50 cGy. La lesión subcelular aparece con estas dosis bajas, cuyo principal objetivo es el ADN; no obstante, la mayor parte de las células muestra respuestas de tipo adaptativo y reparador frente a las dosis bajas de radiación ionizante. Si las células sufren una lesión intensa del ADN o son incapaces de reparar esta lesión, sufren apoptosis (muerte programada). Las células que sobreviven pueden mostrar efectos retardados de la lesión por radiación: mutaciones, aberraciones cromosómicas e inestabilidad genética.<sup>68,72</sup>

La radiación ionizante puede producir diversas lesiones en el ADN, incluyendo la formación de enlaces cruzados ADN-proteína, la formación de enlaces cruzados entre las cadenas del ADN, la oxidación y degradación de las bases, la fragmentación de los enlaces azúcar-fosfato y la fragmentación en las cadenas

únicas o dobles de ADN. Estas lesiones pueden ser producidas directamente por la radiación de partículas, los rayos X o los rayos gamma, o bien indirectamente por los radicales libres derivados del oxígeno o los productos solubles que proceden de la peroxidación de los lípidos.<sup>72</sup>

Incluso las dosis relativamente bajas de radiación ionizante (< 50 cGy) inducen alteraciones en la expresión génica de algunas poblaciones celulares. Estas alteraciones son: el incremento en la expresión de los protooncogenes *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*, la inducción de citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , y las enzimas antioxidantes de defensa como la superóxido dismutasa.<sup>72</sup>

Los radicales libres generados, de manera directa o indirecta, por la exposición a la radiación ionizante pueden causar un estrés oxidativo que activa los factores de transcripción (como NF- $\kappa$ B), que incrementa la expresión génica. La lesión del ADN estimula por sí misma la expresión de varios genes implicados en la reparación del ADN, en la interrupción del ciclo celular y en la apoptosis.<sup>72,77</sup>

La muerte celular aguda, especialmente de las células endoteliales vasculares, puede causar disfunción orgánica retardada varios meses o años después de la exposición a la radiación. En términos generales, esta lesión retardada se debe a la combinación de atrofia de las células parenquimatosas, isquemia, lesión vascular y fibrosis.<sup>53,68,72</sup>

Un importante efecto retardado de la radiación ionizante, habitualmente para las dosis que se utilizan en los tratamientos antineoplásicos, es la sustitución del tejido parenquimatoso normal por fibrosis, con cicatrización y pérdida de función. Estas alteraciones de fibrosis pueden ser secundarias a la necrosis aguda de las células parenquimatosas en los órganos que no se pueden regenerar, o bien a la lesión isquémica secundaria a las alteraciones vasculares.<sup>68,72</sup>

Tras una reacción inflamatoria inicial, que se puede acompañar de necrosis de las células endoteliales, los vasos sanguíneos en el campo de la radiación muestran fibrosis subintimal, fibrosis de la pared muscular, degeneración de la lámina elástica interna y estenosis intensa de la luz vascular. Los capilares pueden sufrir trombosis y aparecer obliterados o congestivos. Los órganos irrigados por estos vasos lesionados

muestran alteraciones isquémicas, atrofia y fibrosis. La insuficiencia vascular crónica y el exceso de tejido conjuntivo complican los procedimientos quirúrgicos a los que puede ser sometido el paciente. Resulta alterado el mecanismo de curación de las heridas, y las infecciones son más frecuentes.<sup>68,72</sup>

Los productos finales de la radioterapia en los tejidos son la fibrosis y la oclusión vascular, lo cual se conoce como tejido “tres H” (hipocelular-hipovascular-hipóxico) por su disminuida vascularidad, ya que muchas de las células irradiadas comienzan a ser incapaces de participar en la recuperación del tejido y sucumben por los efectos tardíos de las injurias por radiación o por el proceso de envejecimiento fisiológico natural. El tejido “tres H” empeora con el tiempo, a menos que se intervenga con algún procedimiento terapéutico.<sup>70,72,78</sup>

#### **II.2.2.5 Complicaciones bucales de la radioterapia**

Los efectos de la radioterapia sobre los tejidos normales habitualmente se dividen en dos tipos: a) los efectos agudos que se presentan durante e inmediatamente después de la radioterapia; b) los efectos tardíos, los cuales aparecen meses o años después del tratamiento radioterápico. Ambos tipos tienen



diferentes significados y consecuencias; mientras que los efectos agudos son generalmente autolimitados, las complicaciones tardías suelen ser crónicas y progresivas, además la severidad de los efectos agudos no predice la de los efectos tardíos.<sup>2,82</sup>

Durante la fase de irradiación la capa de células basales del epitelio mucoso presenta normalmente una elevada actividad mitótica, por ello es especialmente sensible a la radiación que lo atraviesa antes de llegar a la lesión neoplásica. En la segunda semana de tratamiento fraccionado, la mucosa expuesta se vuelve atrófica y eritematosa. Esta fase va seguida rápidamente por la formación de una capa de células necróticas. Las áreas de mucosa afectada adquieren un aspecto amarillento pálido y, al eliminarlas mecánicamente, dejan expuesta una zona erosiva eritematosa.<sup>83</sup>

En las semanas siguientes muchos pacientes desarrollarán sobreinfecciones bacterianas y por levaduras, aumentando las molestias. Al final de la sexta semana de tratamiento, sobre todo si los campos tratados son grandes, la mucositis se extiende hasta abarcar la mayor parte de la cavidad bucal, la nasofaringe y el esófago. Algunos autores como Sapp y col en 1998, afirman que durante estas fases la alimentación se hace cada vez más

dolorosa y difícil, al alterarse o perderse el gusto y hacerse más densa y estancarse la saliva.<sup>79,84</sup>

La disminución de la capacidad gustativa, así como la dificultad para morder y masticar la comida normal, avanza hasta causar problemas para deglutir conforme aumenta el deterioro y la inflamación de las mucosas; al final, el paciente puede ser incapaz de ingerir medicamentos por vía oral.<sup>51,79-83</sup>

Durante esta fase el tratamiento estará enfocado hacia la prevención y el control del estado bucal en la cavidad oral del paciente, se debe evitar cualquier maniobra invasiva, se motivará al paciente respecto a la higiene mediante la eficacia del cepillado y eliminación directa de la placa dental; se aconseja el uso de colutorios antisépticos sin alcohol y las aplicaciones tópicas de flúor para prevenir la aparición de caries y de infecciones micóticas. Entre los colutorios más utilizados están la solución salina alcalina, la difenhidramina, la benzidamida y la clorhexidina. También se han empleado sialogogos para potenciar la secreción salival, así como radioprotectores como el Ethyol.<sup>8,51,85,86</sup>

Una vez finalizada la radioterapia, no todos los pacientes están sometidos al mismo riesgo de desarrollar efectos adversos. Los factores de riesgo más significativos para el desarrollo de complicaciones bucales son las enfermedades orales o dentales preexistentes, el inadecuado cuidado bucal durante el tratamiento, la existencia de cálculo dental, de dientes lesionados con aristas cortantes, de restauraciones deficientes de enfermedad periodontal, gingivitis y prótesis desajustadas. colonización bacteriana y fúngica del sarro, de la placa, de la pulpa dental, de las caries dentales, de las bolsas periodontales y de las prótesis, permite que organismos oportunistas y patógenos promuevan infecciones locales o sistémicas: los pacientes en los que concurren estas circunstancias constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones después de concluida la radioterapia.<sup>24,87-92</sup>

En la región de cabeza y cuello los efectos biológicos de la radiación en los tejidos son numerosos e incluyen mucositis, xerostomía, trismus, alteraciones en el gusto, infecciones, caries post-radiación, estomatitis nutricional, además de alterarse la flora bucal debido a que todos estos cambios repercuten en el hueso y tejidos blandos de la cavidad bucal y originan alteraciones de la fina vasculatura, fibrosis y pérdida de los

elementos celulares de la médula ósea, además de predisponer al paciente a la osteorradionecrosis. Cutando Soriano y Silvestre Donat<sup>82</sup> consideran que las secuelas más importantes son la xerostomía, por su carácter irreversible, y por otro lado la osteorradionecrosis.<sup>51,79-82,93</sup>

La xerostomía aparece como consecuencia de la inflamación y degeneración de las células acinares y ductales cuando las glándulas mayores están dentro del campo irradiado, y suele presentarse de forma progresiva desde las primeras semanas, produciendo una alteración cuantitativa y cualitativa de la secreción salival, que origina una saliva gruesa, viscosa e incómoda para el paciente.

Posteriormente, lo habitual es que progrese ocasionando un deterioro de las funciones orales básicas, como la formación del bolo durante las comidas, la masticación o la deglución. La disminución del flujo salival también dificulta la sujeción de las prótesis y favorece la aparición de caries y candidiasis. Cuando el campo incluye un volumen de tejido salivar importante, la xerostomía puede perdurar toda la vida.<sup>24,51,95,96</sup>



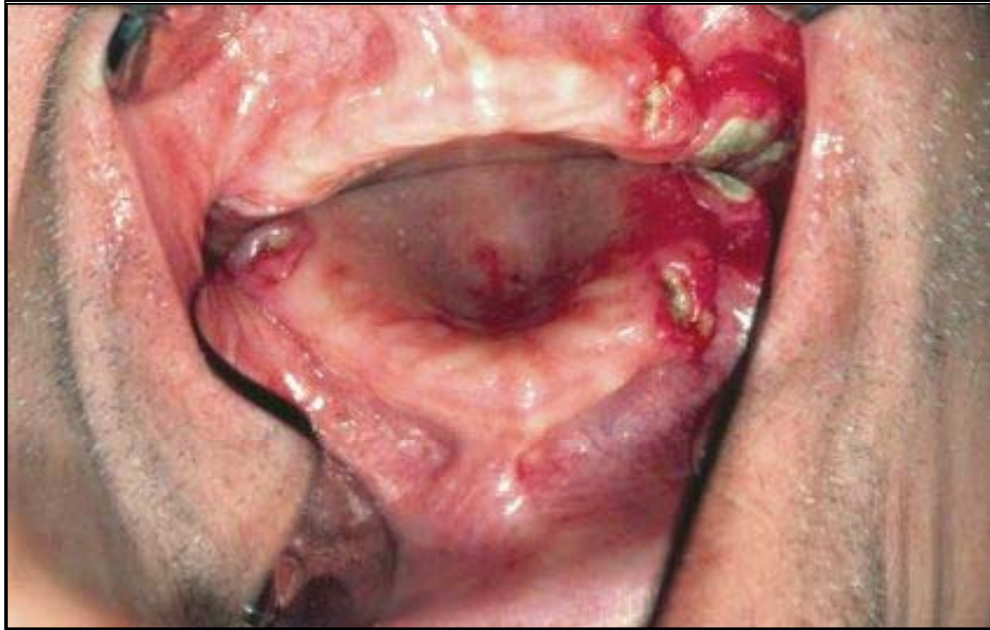
**Figura N° 5.** Aumento de la actividad cariogénica debido a la xerostomía radioinducida



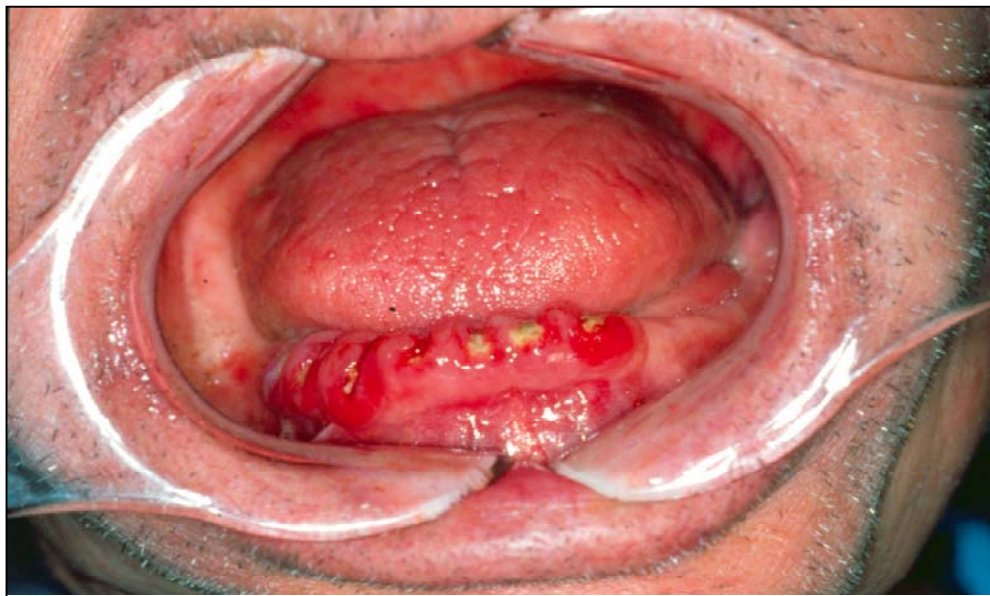
**Figura 6.** Caries rampante de evolución rápida

El efecto adverso fundamental de la radioterapia sobre los tejidos dentarios es la caries. Esta puede desarrollarse incluso en los pacientes que nunca han mostrado propensión hacia el trastorno. El daño no es inmediato, las caries aparecen unos pocos meses después de la radioterapia y se han descrito dos tipos predominantes: 1) lesiones que afectan la unión amelocementaria, se desarrollan en forma de anillo y se extienden por las caras proximales en forma de “alas de mariposa” evolucionando por extensión en superficie y profundidad; 2) distrofias de tipo superficial, que afectan tanto las caras vestibulares como las linguales y oclusales de los dientes.

Estas lesiones confluyen produciendo grandes pérdidas de sustancia. Además se agregan tres factores. En primer lugar, la saliva de estos pacientes no realiza la función lubricadora por ser más espesa; en segundo lugar, la dieta es blanda, con gran aporte de hidratos de carbono muy cariogénicos, y en tercer lugar, la propia xerostomía post-radiación origina una alteración de la biología microbiana induciendo un cambio marcado hacia una microbiota altamente cariogénica.<sup>2,12,77</sup>



**Figura N° 7.** Estomatitis subprotésica y restos radiculares en paciente con xerostomía radioinducida.

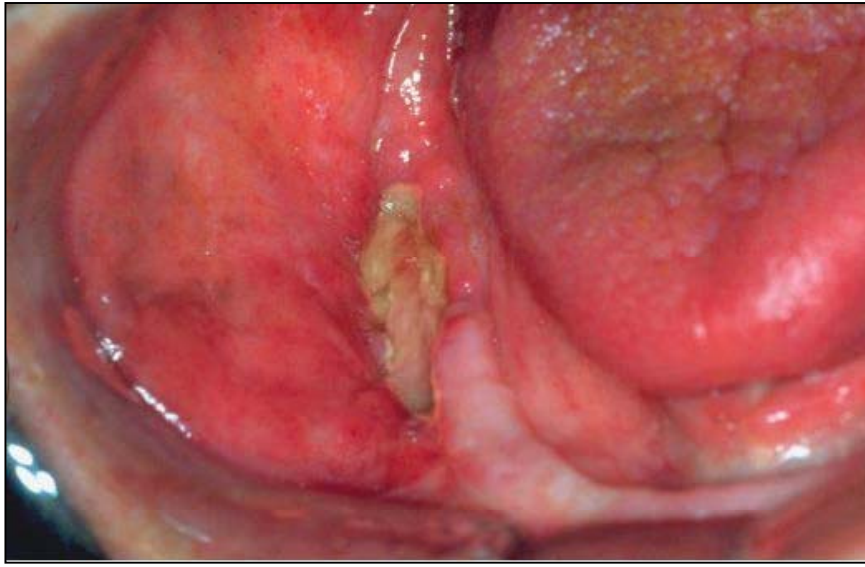


**Figura N° 8.** Amputación total de las coronas dentales debido a la rápida progresión de las caries

La hiposialia se acompaña de un cambio del pH de la saliva, lo que provoca la modificación de la hidroxiapatita dentaria, y ésta se transforma entonces en una sal fosfocálcica que se disuelve lentamente. Se produce en la superficie del esmalte un fenómeno de desmineralización-remineralización. Este proceso de remineralización es detenido por la flora bacteriana cariogénica. Estas condiciones vienen entonces a facilitar la formación de caries dentales extensas y profundas, llegando incluso a ser destruida la totalidad de la corona dentaria. Por todo lo antes expuesto, podemos concluir que estas caries son una consecuencia indirecta del daño ocasionado por el tratamiento con radiación a las glándulas salivales.<sup>51,56,98</sup>

La ostoerradionecrosis (ORN) puede ser la complicación más grave que queda como secuela de la radioterapia. Se define como la aparición, en una zona previamente irradiada, de hueso denudado durante más de tres meses y en ausencia de recidiva tumoral. Se origina como consecuencia de una reducción de la vascularidad del periodonto, periostio y el hueso. El resultado es un tejido donde la capacidad de reparación y regeneración ósea estará severamente comprometida.<sup>51,66,67,73-76,99-105</sup>

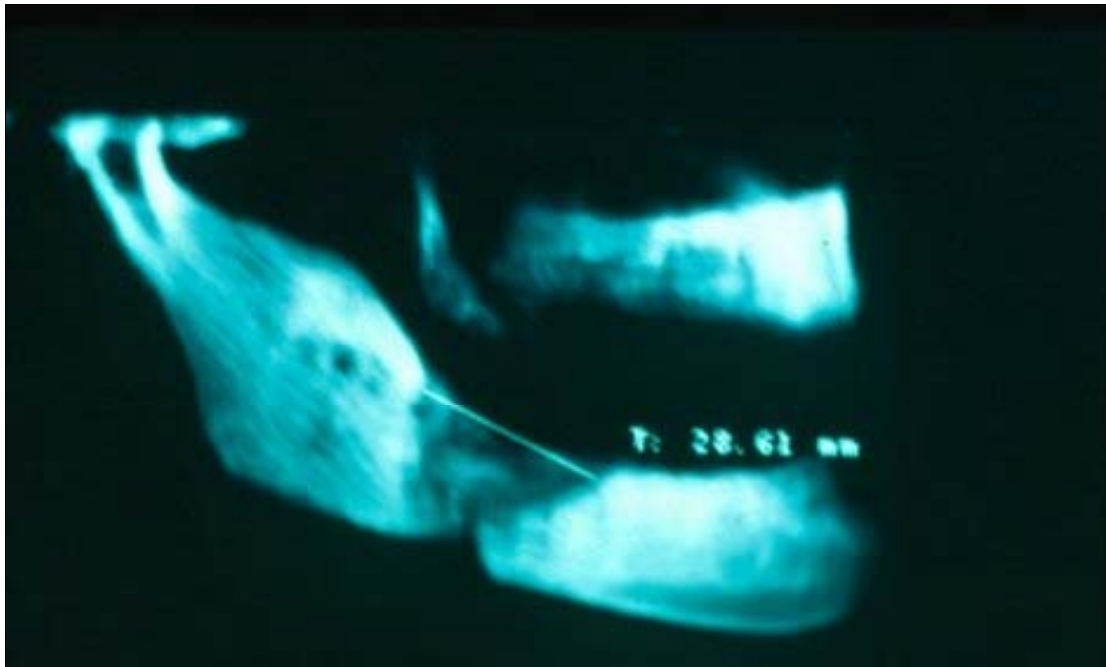




**Figura N° 9.** Osteoradionecrosis: Imagen intraoral



**Figura N° 10** ORN: Acceso quirúrgico, nótese la extensa destrucción ósea.



**Figura N° 11** Imagen radiográfica del mismo paciente

Radiográficamente, la osteoradionecrosis de los huesos maxilares se manifiesta con un amplio espectro de presentaciones que pueden ir desde una morfología y arquitectura normal hasta osteolisis local, fracturas patológicas y hasta osteolisis masiva. generalizada. La imagen radiográfica no se correlaciona necesariamente con la severidad de la enfermedad, debido a que las presentaciones clínicas y radiográficas son muy variadas..<sup>76,100-105</sup>

Inicialmente se pensó que la patogénesis de la ORN era radiación, trauma e infección. Actualmente se acepta como un

proceso no bacterial, siendo su patogénesis principal la necrosis celular secundaria a los efectos de la radiación, aunado a la hipoxia progresiva y a las mutaciones letales de las células. La secuencia de patogénesis aceptada es: radiación; creación de un tejido hipocelular, hipovascular e hipóxico; ruptura tisular (espontánea o inducida), dando como resultado una herida no cicatrizante. Debido a que la ORN es debilitante, deformante, costosa y frecuentemente adictiva a los narcóticos, las medidas preventivas son de suma importancia.<sup>51,76,99-102</sup>

En la actualidad muchos estudios clínicos destacan y recomiendan la administración profiláctica de oxígeno hiperbárico, aplicando el protocolo del Dr. Marx en los casos de necesitar realizar exodoncias, cirugía bucal, o periodontal, en pacientes que han recibido más de 5000 cGy de radiación externa en la región de cabeza y cuello.<sup>50,76-99-106</sup>

La dificultad con la fonación, la expresión facial e incluso la acción de besar pueden provocar tormentos tanto físicos como emocionales. El paciente sufre frustración, ira y depresión por la incapacidad para efectuar funciones bucales que alguna vez tomó por descontadas y ahora reacciona ante el rechazo percibido o temido de familiares y amigos.<sup>107</sup>

Estas complicaciones bucales pueden causar daños significativos al paciente, nutrición inadecuada, demora en la administración o limitación de la dosis de tratamientos antineoplásicos, incremento de días de hospitalización, costos y en algunos pacientes peligro de muerte.<sup>56,108-109</sup>

#### **II.2.2.6 Criterios terapéuticos ante el paciente irradiado**

La radioterapia es un arma importante en el tratamiento de los tumores, sola o en combinación con la cirugía y la quimioterapia. La irradiación en los pacientes con tumores de cabeza y cuello provocará una serie de efectos colaterales y complicaciones que en muchos casos se pueden reducir mediante una correcta profilaxis y un tratamiento adecuado. La planificación del tratamiento del paciente irradiado va a estar condicionada por una serie de factores, unos relativos a las características de los pacientes y otros en relación con los métodos terapéuticos utilizados. La complejidad de estos casos y la severidad y frecuencia de las complicaciones derivadas de la radioterapia han servido para incluir al odontólogo dentro del equipo multidisciplinario que trata a estos pacientes oncológicos ya que de manera invariable, a menos que el equipo terapéutico

citado incluya un odontólogo, se ignoran las necesidades bucales del paciente y después pueden presentarse complicaciones graves. La evaluación y el plan de tratamiento dental deben completarse como parte de la preparación médica inicial, de tal modo que sea posible integrar los procedimientos odontológicos indispensables en el plan terapéutico completo contra el cáncer.<sup>51,79-81</sup>

El plan de tratamiento dental que abarque las estructuras bucales de un paciente a quien se le habrá de aplicar radiación se diseña para eliminar la patología existente. Con relación al ambiente bucal comprometido que habrá luego de la radiación, dicho tratamiento también debe proveer una situación en la cual el paciente pueda conservar una salud adecuada. Con este fin es necesario realizar una correcta anamnesis y una exhaustiva exploración bucal, en la que se refleje claramente el estado dental, peridontal y de los tejidos blandos. Los cuidados dentales pasan a tener una importancia crucial, y deben mantenerse antes, durante y después del tratamiento, ya que el riesgo de osteorradionecrosis aumenta notablemente por la presencia de dientes enfermos y perdura durante toda la vida.<sup>2,51,82</sup>

En opinión de Silverman<sup>81</sup> es imposible establecer fórmulas precisas de tratamiento para los problemas dentales antes y después de la radioterapia. Sin embargo, cuando el pronóstico de los dientes enfermos es sombrío por existir alguna enfermedad periodontal avanzada, caries dental extensa o enfermedad periapical, la exodoncia parece absolutamente indicada. También puede ser una indicación de exodoncia el grado presumible de omisión por parte del paciente en relación a las medidas preventivas y a la higiene bucal, así como la existencia de lesiones dentales que ocasionen un trauma crónico sobre la mucosa. Sobre la decisión de extracción inciden igualmente factores de índole pronóstico en la enfermedad tumoral, la edad del paciente y también las consideraciones de tipo económico.<sup>2,76,81</sup>

## **II.3 Xerostomía radioinducida**

### **II.3.1 Definición**

La xerostomía es la sensación subjetiva de sequedad en la boca, que puede o no estar acompañada de una disminución real del flujo salival (hiposecreción). En la actualidad ha sido definida como una condición clínica subjetiva donde se presenta menos cantidad de saliva de lo usual, sin que podamos establecer de una manera cuantitativa los límites entre lo normal y lo patológico.<sup>1,13,110-112</sup>

### **II.3.2 Etiología**

Esta condición puede presentarse por diferentes causas; según su etiología, la xerostomía puede ser:<sup>3,39,101-112</sup>

- a) Inducida por radiación.
- b) Inducida farmacológicamente.
- c) Asociada a condiciones sistémicas no relacionadas con radiación o fármacos.
- d) Originada por causas quirúrgicas o traumáticas.

### **II.3.3 Patogenia**

La xerostomía radioinducida es provocada por un daño en el parénquima de las glándulas salivales mayores y menores situadas en el trayecto del haz. El origen de esta lesión se encuentra básicamente en una alteración de la circulación terminal por edema y degeneración de las células endoteliales, con obstrucción progresiva del flujo sanguíneo. Ésto ocasiona una atrofia y necrosis de las células acinares con cambios en el tejido conjuntivo y alteración de la función neurológica.<sup>2,13,115-118</sup>

Las radiaciones ionizantes aplicadas en dosis necesarias para destruir las células malignas en cabeza y cuello afectan a los tejidos circundantes e impiden la división celular, alterando el mecanismo normal de la regeneración y reparación de éstos, causando hipoxia y, como consecuencia, la degeneración de las células endoteliales de los vasos que se edematizan, reduciendo la luz vascular y el aporte sanguíneo a los mismos.<sup>13,115-118</sup>

### **II.3.4 Frecuencia**

Se puede predecir que la exposición bilateral de las glándulas salivares mayores a la radioterapia originará



xerostomía. La aparición de la lesión depende directamente de la relación dosis/tiempo de radiación.<sup>7,22,39,96,117-119</sup>

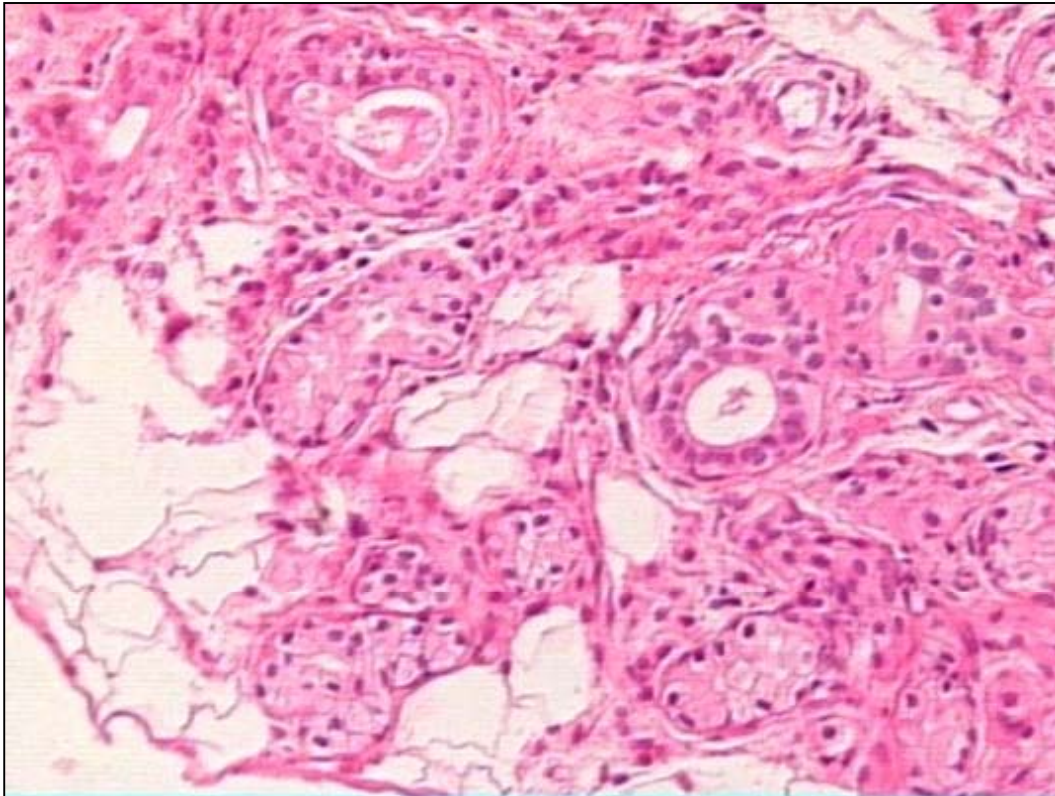
### **II.3.5 Manifestaciones clínicas**

La xerostomía tiene muchos efectos negativos: produce una desagradable sensación de boca seca por disminución de la película salival; entorpece las funciones de masticación, deglución y fonación que se convierten en dolorosas e incómodas y aumenta la susceptibilidad a las lesiones de la mucosa bucal.<sup>3-5,13,111-112</sup> Esta falta de barrido mecánico salival favorece la colonización bacteriana y la descomposición de los detritus alimenticios por acción de los microorganismos provocando la halitosis de origen bucal. Los diferentes productos derivados de la acción bacteriana no logran diluirse y la capacidad buffer se pierde. La disminución del pH de la cavidad bucal sin amortiguación salival y el deterioro de la mucosa bucal, favorecen a las infecciones oportunistas.<sup>6,13,34</sup>

### **II.3.6 Histopatología**

La radiación origina atrofia y necrosis de células acinares, cambios en el tejido conjuntivo vascular y alteraciones de la

función neurológica. Durante la radiación, se afectan los acinos serosos antes que los mucinosos,<sup>53</sup> en las glándulas salivales acinares serosas hay una disminución de los gránulos secretores presentes en estas células.<sup>7,118</sup>



**Figura N° 12** Glándula salival labial de un paciente post-irradiado con 6520 cGy, (foto Dr. David Parada)

La atrofia de las células acinares mucosas de las glándulas mucosas y mixtas es menos marcada. Microscópicamente se observa en ambos tipos de células acinares y en el tejido conectivo un infiltrado inflamatorio seguido de una progresiva

pérdida de acinos secretores y fibrosis. No se observan alteraciones morfológicas de los conductos glandulares ni en la inervación simpática.<sup>3,7,30,</sup>

### II.3.7 Diagnóstico

Dado que la xerostomía radioinducida puede presentar diversos grados de severidad, clínicamente el diagnóstico debe hacerse mediante una sialometría cuantitativa que evalúe la disminución del flujo salival, tanto de la saliva total basal o en reposo como de la estimulada.<sup>3,111,112,118</sup>



**Figura N° 13** Equipo básico para realizar la sialometría

Asimismo, se deben comprobar por medio del examen clínico los signos que por efecto de la xerostomía se puedan manifestar sobre la mucosa y los dientes, o bien de las complicaciones a que puedan dar lugar. A través de una correcta anamnesis deben señalarse todos los datos clínicos que refiere el paciente y que puedan estar relacionados con esta condición (Pai y Col). Con el uso del gammagrama de glándulas salivales o sialocintigrafía se puede evaluar la funcionalidad de las glándulas salivales mayores en su conjunto, tanto a nivel de captación como de excreción.<sup>30,118</sup>

### **II.3.8 Tratamiento de la xerostomía**

Existen numerosas opciones de tratamiento para intentar proteger la cavidad bucal del efecto devastador de una función salival inadecuada y poder aliviar las molestias en los pacientes. Los tratamientos que se han aplicado hasta el momento se han orientado básicamente al control de los síntomas y a la prevención de las complicaciones tanto sistémicas como locales, para lo cual se ha utilizado la terapia de estimulación local, la estimulación sistémica y la terapia sintomática.<sup>3,20</sup> Sin embargo hasta la fecha, numerosos autores como Clifford,<sup>10</sup> O'Connell,<sup>7</sup>

González Moles,<sup>2</sup> Grisius,<sup>122</sup> Fox<sup>111</sup> y Sreebney,<sup>3</sup> entre otros, concluyen que los resultados de estos tratamientos no son satisfactorios, al no haber podido demostrar algún beneficio duradero y por producir múltiples efectos adversos, principalmente a nivel gastrointestinal.<sup>123</sup>

**a) Terapia de estimulación local:** esta terapia utiliza métodos locales con capacidad de producir una estimulación en los botones gustativos de la lengua, en los músculos masticatorios y en los nervios sensoriales de las mucosas y del periodonto, basándose en el conocimiento de que las glándulas salivales responden ante el proceso fisiológico de masticar,<sup>124</sup> ante la estimulación de los receptores del sabor y de los nervios sensoriales. Estos métodos incluyen la estimulación masticatoria, química y eléctrica.<sup>3,7,111,112</sup>

**b) Terapia de estimulación sistémica:** se han probado distintos medicamentos para incrementar la salivación, entre ellos se encuentran la pilocarpina, la anetoletitriona o anetol tritione, la bromexina y el betanecol; no obstante, algunos investigadores como González Moles, recomiendan que antes de prescribir un sialogogo es útil medir el flujo salival con el fin de comprobar si existe función residual remanente, puesto que

consideran que en ausencia de saliva en reposo o tras estímulo, es muy improbable que un medicamento sistémico pueda incrementar la producción salival.<sup>3,111,122</sup>

**c) Terapia de estimulación sintomática:** en ausencia natural de salivación o en los casos en los que aparezca un mínimo flujo salival tras estimulación, se hace indispensable intentar administrar sustitutos salivales con la finalidad de mantener la integridad de los dientes, el pH bucal y proteger los tejidos duros y blandos de la cavidad bucal. Para este fin los productos deben ser capaces de lubricar, humedecer, inhibir el crecimiento excesivo de patógenos, conservar la dureza de las estructuras dentales y además deberán tener un sabor agradable, un efecto prolongado y bajo costo.<sup>2,13</sup>

## **II.4 Medicina hiperbárica**

El desarrollo de la Medicina Hiperbárica está estrechamente enlazado a la Historia de la Medicina del Buceo. La circunstancia más común en que el organismo humano se ve sometido a presiones elevadas es el buceo. A los millones de deportistas que en el mundo practican el buceo, se unen los cada vez más numerosos buceadores profesionales que trabajan hoy a profundidades sólo soñadas hace pocos años. Las bases científicas del uso de la tecnología hiperbárica son de un desarrollo relativamente reciente, aunque el uso de gas comprimido tiene raíces antiguas.<sup>70,125,126,127</sup>

### **II.4.1 Definición**

La oxigenación hiperbárica es un sistema terapéutico basado en utilizar la capacidad de transporte del oxígeno disuelto en forma física en el plasma sanguíneo, a una presión parcial considerablemente mayor a la que se encuentra cuando se respira el aire a presión normal. Los efectos físicos, fisiológicos y bioquímicos obtenidos mediante esta terapia son debidos a la saturación de oxígeno a altas presiones. La cámara hiperbárica es sólo el medio empleado para otorgarlo, ya que de

cualquier otra manera el ambiente de tratamiento no podría conformarse.<sup>125-129</sup>

Esta terapia consiste en la inhalación de oxígeno(O<sub>2</sub>), a altas dosis, (saturación cercana al 100%), por períodos cortos y bajo presión (por encima de 1,5 Atmósferas), dentro de una cámara completamente presurizada. Con este sistema es posible conseguir un nivel de oxigenación de los tejidos altamente eficaz, siendo por lo tanto de un gran valor para la solución de los estados de hipoxia de los tejidos.<sup>125-129</sup>

#### **II.4.2 Hipoxia**

Siempre que los tejidos y células del organismo, por escasez de oxígeno o por incapacidad para utilizar este gas, no disponen de la cantidad necesaria para el desarrollo normal de sus funciones, se dice que estos tejidos y células se encuentran en estado de hipoxia, y de anoxia cuando esta situación llega a ser extrema. Las situaciones de hipoxia pueden pasar desde un estado funcional reversible al restablecer los valores adecuados de oxígeno, a una situación irreversible de carácter lesional que determinará alteraciones celulares permanentes.<sup>72</sup>



En circunstancias normales el organismo tiene capacidad para compensar situaciones de hipoxia ligeras dentro de los límites fisiológicos, tal como sucede en los estados de anaerobiosis que se presentan después de un ejercicio muy intenso, en el que se ha producido una inversión del cociente respiratorio y, como consecuencia existe un aumento del ácido láctico y del pH. Sin embargo, en circunstancias especiales no fisiológicas, ligeros grados de hipoxia pueden conducir a situaciones muy graves para los tejidos, al ponerse en funcionamiento un círculo vicioso que, de no ser roto, podría llevar a situaciones límites para estos tejidos, resultando en condiciones incompatibles con la fisiología normal.<sup>72,130,131</sup>

#### **II.4.3 Modo de Acción**

La oxigenación hiperbárica actúa como un auténtico fármaco produciendo diferentes respuestas en función de las dosis y tiempos de administración. Cuando se respira oxígeno en un ambiente hiperbárico se incrementa hasta en 23 veces la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma, logrando que los tejidos hipóxicos que reciben irrigación sanguínea, aunque ésta sea escasa, puedan beneficiarse de esta fuente de oxígeno necesaria para su metabolismo, con lo que se restituyen los

mecanismos de cicatrización, la neocolagenización y la neovascularización.<sup>70,74,125,126,128</sup>

El objetivo de la OHB es administrar oxígeno puro a una presión tal que no requiera de la hemoglobina como medio de transporte y que al ir disuelto en el plasma, favorezca el metabolismo celular.<sup>70,74,125,126,128</sup>

Por otro lado sabemos que ciertos antibióticos como los aminoglucósidos precisan de una tensión de oxígeno tisular superior a 40 mm de Hg para poder actuar en el foco de la infección, acción que se facilita con la OHB.<sup>70,74,125,126,128</sup>

#### **II.4.4 Efectos fisiológicos del OHB**

Algunos de los efectos fisiológicos<sup>70,74,125,126,128</sup> que la OHB produce son:

- a) Fortalecer el sistema inmunológico.
- b) Corrección de los estados hipóxico tisulares.
- c) Estimulación de los procesos biosintéticos y reparativos mediante la estimulación de la angiogénesis capilar, la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno.
- d) Modulador del proceso de osteogénesis.

e) Potencialización de la acción de ciertos antibióticos como son: Aminoglucósidos, Vancomicina y Sulfonamidas entre otros.

f) Bactericida directo sobre gérmenes anaerobios y bacteriostáticos.

g) Detiene la producción de alfa toxina por los gérmenes anaerobios.

h) Rompe la acción sinérgica propia de las infecciones por flora bacteriana mixtas.

i) Restablecedor de la capacidad fagocítica de los leucocitos PMN.

j) Acorta el tiempo de vida media de la carbonilhemoglobina (COHb).

#### **II.4.5 Historia de la medicina hiperbárica**

En el año 1620 el inventor holandés Cornelius Drebbel<sup>125</sup> creó la primera campana de buceo; su invento era muy limitado pero fue el precursor de todos los vehículos sumergibles. En 1691, Edmund Halley<sup>126,128</sup> inventó un método para suplir de nuevo el aire utilizando barriles pesados, esto fue seguido en los siguientes doscientos años por el desarrollo del buceo con aire

comprimido, casco y traje, los cuales hicieron posible la permanencia debajo del agua por una hora o más.<sup>70,125</sup>

Los pioneros del buceo descubrieron rápidamente la destrucción del tímpano debido al efecto del aumento de la presión del agua y los que se aventuraron a mayores profundidades también descubrieron uno de los problemas más conocidos de la medicina asociados con el buceo, que es la Enfermedad de la Descompresión. El beneficio potencial del uso del oxígeno bajo presión para el tratamiento de esta afección fue descubierto por Dräger,<sup>125</sup> quien en 1917 lo considera como un sistema para tratar los accidentes del buceo, pero por razones desconocidas no lo utilizó. No es sino hasta 1937, cuando Behnke y Shaw<sup>70,125</sup> comenzaron a usar el oxígeno hiperbárico para el tratamiento de este mal.<sup>70,125</sup>



**Figura N°14.** Cámara hiperbárica biplaza del Hospital Naval “Dr. Raúl Perdomo Hurtado”



**Figura N° 15** Cámaras monoplazas del Centro de Medicina Hiperbárica “El Marqués”

## II.4.6 Indicaciones

Jain<sup>125</sup> en 1990 presenta un resumen de las indicaciones de OHB aceptadas internacionalmente:

- a) Enfermedad por descompresión.
- b) Embolismo por aire.
- c) Envenenamiento: monóxido de carbono, cianuro, sulfuro de hidrógeno, tetracloruro de carbono.
- d) Tratamiento de infecciones conocidas: Gangrena gaseosa, fascitis necrótica aguda, micosis refractarias, lepra, osteomielitis.
- e) Cirugía plástica y reconstructiva: para heridas que no cicatrizan, como ayuda para la sobrevida de injertos de piel con circulación marginal, como coadyuvante en el tratamiento de quemaduras, como ayuda en cirugía de reimplantes.
- f) Traumatología
- g) Ortopedia
- h) Enfermedades vasculares periféricas: shock, isquemia del miocardio, auxiliar de cirugía cardiovascular.
- i) Enfermedad vascular isquémica: gangrena isquémica, dolor de pierna isquémica.
- j) Neurológicas: apoplejía.



**Figura Nº 16** Cámara hiperbárica monoplaza del Centro de Medicina Hiperbárica “El Marqués”



**Figura Nº 17** Cámara hiperbárica monoplaza del centro de Medicina Hiperbárica con paciente cómodamente acostada.

#### **II.4.7 Efectos terapéuticos del oxígeno hiperbárico**

El uso del oxígeno hiperbárico comprende la administración sistemática intermitente de oxígeno puro (100%) bajo presión mayor a una atmósfera, de allí que Foster<sup>133</sup> en 1992 dice que tanto el efecto terapéutico como el perjudicial involucrados en esta terapia dependen de los dos aspectos característicos de ella: el efecto mecánico por el incremento de la presión y el efecto fisiológico de la hiperoxigenación.<sup>70,125-127</sup>

La terapia con OHB produce mejoras en la oxigenación tisular, por medio de un incremento en la tensión de oxígeno arterial y aumento del contenido de oxígeno disuelto en el plasma. La terapia de OHB también produce una respuesta vasoconstrictora de las arterias que está relacionada con el grado de presión hiperbárica.<sup>70, 74,125</sup>

A partir de 1960 fue cuando los clínicos realizaron evaluaciones más críticas de sus tratamientos, tanto de sus éxitos y de sus fracasos, y del uso del OHB como tratamiento coadyuvante, de modo que su utilización ha venido concentrándose en entidades patológicas específicas.<sup>70,74,125</sup>



#### **II.4.8 Valor terapéutico del OHB en los tejidos irradiados**

Los estudios de Robert Marx<sup>67,73,74,100,101</sup> en la década de los 80 demostraron que el valor terapéutico del oxígeno hiperbárico en los tejidos irradiados se relaciona con su capacidad de inducir la proliferación vascular promoviendo la angiogénesis e incrementando las concentraciones de oxígeno tisular, promoviendo así el proceso de cicatrización. Marx<sup>100,101</sup> en 1983 dice que el oxígeno hiperbárico compensa la hipoxia del tejido reduciendo su edema, favoreciendo la cicatrización y previniendo la infección por medio de la estimulación de leucocitos asesinos de microbios, el incremento de la replicación fibroblástica y un aumento en la formación de colágeno y neovascularización de los tejidos isquémicos.

La razón para usar OHB en los tejidos irradiados se basa en que la elevación intermitente de la tensión de oxígeno tisular, estimula la síntesis de colágeno y la proliferación de fibroblastos. Otros métodos han sido descritos para superar la vascularidad reducida en estos tejidos. Los injertos pediculados y los injertos libres pueden aportar un nuevo suministro sanguíneo, pero no resuelven los problemas del lecho quirúrgico, esto implica un segundo lecho quirúrgico con morbilidad potencial.<sup>70,74,125,135-141</sup>

Wood,<sup>17</sup> en 1996 resalta los resultados exitosos en el tratamiento de ORN mandibular usando OHB; en ese estudio se alcanzó un 100%, aún cuando un 80% de los casos requirieron tratamiento quirúrgico concomitante; lo que coincide con los estudios realizados por Marx<sup>100,101</sup> en 1983. Es posible que con la aplicación de OHB en etapas más tempranas a las complicaciones, el número de pacientes con requerimiento de cirugía concomitante disminuirían, porque dejada para etapas más tardías la OHB no es suficiente para revitalizar los tejidos necrosados.<sup>17,70,74,125</sup>

#### **II.4.9 Contraindicaciones**

La terapia con Oxígeno Hiperbárico es muy segura cuando es administrada aplicando las dosis y los protocolos recomendados, pero existen ciertas contraindicaciones que varían desde problemas médicos hasta anomalías físicas. Las contraindicaciones pueden ser sólo relativas pero los pacientes deben ser muy bien evaluados. La única contraindicación absoluta al OHB es el neumotórax sin tratamiento.<sup>125, 133</sup>

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **III.1 MATERIALES**

1. Equipo Odontológico Básico.
2. Cronómetro.
3. Cera parafinada.
4. Embudo.
5. Recipiente milimetrado para la recolección de saliva (sialómetro).
6. Sialocintigrafía con Tecnecio 99m.
7. Cuestionario de autoevaluación
8. Equipo básico para biopsia de glándulas salivales menores (labiales).
9. Anticuerpos monoclonales: marcadores CD 31 y CD 34

### **III.2 MÉTODOS:**

Fueron seleccionados catorce (14) pacientes, de ambos sexos, previamente irradiados con más de 5.000 cGy en la región de cabeza y cuello, con o sin quimioterapia coadyuvante, en edades comprendidas entre 20 y 71 años de edad, con signos y síntomas de xerostomía posteriores a la radioterapia.

#### **III.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LA MUESTRA:**

1-Encontrarse libres de enfermedad oncológica.

2-Manifestar y presentar signos y síntomas de xerostomía entre grado 3 y 2 según los criterios del Radio Therapy Oncology Group.

3-Encontrarse en condiciones de salud que le permitan el traslado ambulatorio (entre un 70% y 100% del índice de Karnofsky).

4-No estar recibiendo drogas con efectos sialogogos ni xerogénicos

5-Poder permanecer en el área metropolitana de Caracas.

6-No presentar contraindicaciones al oxígeno hiperbárico

- 6.1-Absolutas: neumotórax no tratado. Estar recibiendo quimioterapia.

- 6.2- Relativas: neuritis óptica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, infección del tracto respiratorio superior, fiebre alta incontrolada, infección viral aguda, crisis convulsivas, claustrofobia, esferocitosis congénita.

Se procedió a obtener el consentimiento escrito del paciente, en un documento que recoge las firmas del paciente, el médico oncólogo tratante, el investigador y un testigo, todos debidamente identificados (ver anexo). Los pacientes seleccionados presentaron informe médico oncológico de su condición general de salud para el momento de ingreso en el protocolo, especificando: diagnóstico, localización, volumen tumoral y gradación histopatológica de la malignidad; así como del tratamiento recibido: quirúrgico; quimioterapia: drogas administradas, dosis y tiempo de tratamiento; radioterapia: dosis total de radiaciones, fuente de la radiación, tipo de filtración usada, campos, fraccionamiento, dosis diaria y tiempo transcurrido después de finalizado el tratamiento.

Se les realizó evaluación odontológica mediante la aplicación de un cuestionario para la auto-evaluación (escala numérica) de la función salival, examen clínico, imagenológico

(radiografía panorámica u otros), registrando todos los hallazgos en la historia clínica; además se les realizó una evaluación médica general para descartar posibles contraindicaciones, y dos recolecciones del flujo salival total (sialometría), para medir los niveles del flujo salival no estimulado y estimulado. Estos procedimientos para obtener la sialometría se realizaron: antes de iniciar la terapia de oxígeno hiperbárico y a los veinte días (20), cuando termina la terapia.

Seguidamente se realizó una sialocintigrafía con Tecnecio 99, para evaluar objetivamente el metabolismo glandular, y biopsia de las glándulas salivales labiales (estas evaluaciones se repitieron una vez terminada la terapia con el oxígeno hiperbárico). A continuación se procedió a iniciar la terapia, la cual consistió en un total de veinte sesiones, mediante la administración sistémica intermitente, de oxígeno al 100%, respirado por vía de una máscara facial de plástico, a 2,4 atmósferas absolutas (ATA) de presión, en una cámara hiperbárica, durante 90 minutos, cinco veces a la semana, y al finalizar esta terapia se le repitieron todas las pruebas realizadas inicialmente y se procedió a comparar los resultados, luego del análisis estadístico pertinente. Posteriormente se procedió a la interpretación de estos resultados y la obtención de las

conclusiones en relación al efecto del oxígeno hiperbárico sobre la hipofunción salival y subsecuente xerostomía radioinducida.

### **III.2.2 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

1. Entrevista personal.
2. Elaboración de la Historia Clínica. (ver anexo)
3. Examen bucal.
4. Cuestionario de auto evaluación salival (ver anexo).
5. Sialometría: recolección de muestras de saliva total, no estimulada y estimulada, por medio de cera de parafina.
6. Gammagrama de glándulas salivales (sialocintigrafía) con Tecnecio 99.
7. Biopsia de glándulas salivales labiales.
8. Análisis histológico e inmunohistoquímico.

### **III.2.3 Técnicas para medir el flujo salival total**

#### **Método de la saliva no estimulada:**

Materiales necesarios:

Tubo colector de saliva graduado en milímetros (sialómetro)

Embudo para escupir en el tubo.

Cronómetro.

Método:

Las muestras se tomaron en un área tranquila, entre las 8 y las 10 de la mañana, el paciente en ayunas o luego de haber transcurrido entre una hora y media a dos horas (1-1/2 a 2 horas) después de ingerir alimentos. El paciente sentado cómodamente, con la cabeza ligeramente inclinada hacia abajo, recibió instrucciones de no estimular la secreción salival (ausencia de estímulos periféricos) durante el desarrollo de la prueba; ésto implicó: no tragar o mover los músculos orofaciales. Se le indicó lo siguiente:

- Tragar antes de iniciar la prueba.
- Acumular saliva durante un período de 2 minutos en la boca sin tragar.
- Escupir, cada dos minutos cronometrados, la saliva acumulada en el tubo de medición.

Estos procedimientos se realizaron 2 veces adicionales, para un total de 6 minutos. Se permitió tragar saliva luego de cada recolección. La relación del fluido es expresada en ml/min y corresponde a la cantidad de saliva obtenida en el tubo, dividida entre 6.



## **Método de la saliva estimulada con cera de parafina**

Materiales necesarios:

- 1) Tubo colector de saliva graduado en milímetros o sialómetro.
- 2) Embudo para escupir en el tubo.
- 3) Trozo de cera de parafina.
- 4) Cronómetro.

Método:

Al paciente sentado cómodamente se le indica lo siguiente:

- Tragar antes de iniciar la prueba.
- Colocar un trozo de cera de parafina en la boca hasta que se ponga blanda (aproximadamente 30 segundos).
- Tragar la saliva que se produjo en ese intervalo de tiempo.

Se le pide al paciente que mastique la parafina de manera usual, durante dos minutos y que escupa la saliva acumulada en el tubo de medición (sialómetro). El procedimiento es repetido dos veces más para un total de 6 minutos. La relación del flujo es expresada en ml/min y corresponde a la cantidad de saliva obtenida en el tubo, dividida entre 6.

### III.2.4 Sialocintigrafía

En situación basal y post terapia con oxígeno hiperbárico, se practicó gammagrama de glándulas, adquisición en Gammacámara Siemens Orbiter de 75 fototubos, estudio dinámico de 30 minutos de duración, con el paciente en decúbito supino, el cuello en hiperextensión, con el detector en posición anterior.

Parámetros de adquisición:

- Radiofármaco: Tc99m.
- Dosis : 20mC
- Administración: E.V.
- Adquisición dinámica en dos fases: la primera de 60 frames con un tiempo por frame de 30.000 milisegundos y la segunda de un frame, con un tiempo por frame de 60.000 milisegundos.
- Matrix: 128 x 128.
- Modo: Word
- Zoom: 1.23.

Parámetros de procesamiento:

Se analizaron cualitativamente las imágenes obtenidas y se incluyeron en cuatro (4) categorías en situación basal como patrones de captación inicial, y post oxigenoterapia hiperbárica como patrones de captación final (patrones de mejoría)

Patrones de captación inicial:

- Hipocaptación leve
- Hipocaptación moderada
- Hipocaptación severa
- Ausencia de captación

Patrones de captación post OHB (Patones de mejoría):

- No mejoría
- Mejoría leve
- Mejoría moderada
- Mejoría franca.

La cintigrafía o gammagrama, es un método no invasivo que valora las zonas funcionantes. Esta imagen por radionucleidos es de hecho una imagen del metabolismo tisular más básico.

### **III.3 METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **III.3.1 Tipo de investigación**

El nivel de la investigación fue Correlacional. Este tipo de estudio tiene como propósito medir el grado de relación que pueda existir entre dos o más conceptos o variables en un contexto particular, siguiendo los lineamientos básicos de Metodología de la Investigación de Hernández, R., Fernández C. y Baptista. P.

Se hace una investigación experimental que consiste en someter a un objeto o grupo de individuos a determinadas condiciones o estímulos (variable independiente), para observar los efectos que se producen (variable dependiente). (Arias, F. 1999)

#### **III.3.2 Técnicas de análisis e interpretación de datos**

Diseño con post-prueba únicamente y grupo de control. Este diseño incluye un grupo de pacientes divididos en dos etapas; durante la primera fase le son aplicadas las pruebas clínicas (anannesis, examen clínico, sialometría, sialocintigrafía

y el cuestionario subjetivo para la evaluación de la función salival), antes de haber recibido el tratamiento experimental (grupo de control). En la segunda fase los sujetos reciben tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica, y al finalizar el protocolo se le aplicarán nuevamente las pruebas clínicas y el cuestionario subjetivo para la evaluación de la función salival.

### **III.3.3 Selección de la muestra:**

La muestra es un Muestreo Intencional u Opinático, ya que se seleccionaron los elementos con base en criterios o juicios del investigador.

Se estudiaron (n=14) pacientes con xerostomía radioinducida de Caracas, Venezuela, en un periodo de 6 meses, comprendido entre noviembre 2003 hasta febrero de 2004.

Se usó la encuesta para tomar los datos del paciente y crear una base de datos que consistían en: Nombre del paciente, Número de historia clínica, edad, sexo, tratamiento oncológico recibido, tiempo transcurrido después de finalizada la radioterapia, grado de xerostomía según los criterios del RTOG, correlación histopatológica. (ver anexo)

### **III.3.4 Toma de biopsia**

Se realizaron biopsias exploratorias de glándulas salivales labiales, bajo anestesia local y con un bisturí convencional. La muestra tomada fue fijada en formol al 10% para su posterior estudio histopatológico. El estudio histopatológico fue realizado en el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Vargas por el Dr. David Parada.

### **III.3.5 Procesamiento de las muestras para el análisis histopatológico**

La histopatología se realizó a partir de las muestras tomadas de glándulas salivales menores, procedentes del labio inferior. Los procedimientos técnicos realizados para la preparación del material biológico para el estudio al microscopio de luz fueron los siguientes:

1. Los fragmentos fueron fijados en formalina al 10%, posteriormente deshidratados mediante el uso de un procesador de tejidos (Autotechnicon) en alcohol isopropílico de gradación creciente (80-90-100%).

2. Luego aclarados en xilol para crear afinidad entre el tejido y la parafina y finalmente impregnados en parafina fundida a 56°C.

3. Una vez procesado el material, fue incluido en moldes o barras de Leucar, en los cuales se vertió la parafina fundida y posteriormente se incluyó el tejido, dándole la orientación adecuada para su corte histológico mediante un microtomo de deslizamiento con cuchilla de acero (Reichert-Jung- mod HN 40).

4. Se realizaron de 3 a 5 cortes histológicos por muestra, de 2 a 4 micras de espesor, que fueron luego extendidos en baño de flotación (baño de María) a 46°C, colocados en porta objetos y seguidos de fijación por calor en estufa por un lapso de 30 minutos.

5. Las secciones se colorearon con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica para CD31 y CD34.

6. Se realizó la coloración colocando las láminas en tres recipientes con xilol por 5 min en cada uno para eliminar bien los restos de parafina que pudieran haber quedado, luego se pasaron por 2 recipientes con alcohol durante 5 min en cada uno, en hematoxilina igualmente por 5 min, en agua por 20 min, eosina por 2 segundos, luego tres baños en alcohol para quitar excesos de la eosina y para finalizar por tres recipientes con xilol.

En el estudio histológico se prestó especial atención a las siguientes características: arquitectura glandular, fibrosis, fibrosis ductal, fibrosis de los acinos, inflamación, células mucosas, células serosas, atrofia glandular, proliferación vascular, ductos excretores, infiltración adiposa y las expresiones de anticuerpos monoclonales o marcadores de superficie CD31 (células endoteliales) y CD34 (precursores de células hematopoyéticas).(Abbas, Lichtman, Pober 2003).

### **III.3.6 Procesamiento de las muestras para el análisis inmunohistoquímico**

Se obtuvieron secciones representativas de 2 a 4 mm material incluido de parafina, las cuales se procesaron para estudio inmunohistoquímico de la siguiente forma: previo a desparafinar e hidratar los cortes, se procedió a tripsinizar el tejido o a practicar la recuperación antigénica dependiendo del anticuerpo primario utilizado. La tripsinización se llevó a cabo utilizando una solución de tripsina al 0.1%, a 37°C por quince minutos, lavándose con agua corriente inmediatamente por 5 minutos. Por su parte, la recuperación de antígenos se efectuó utilizando para ello una vaporera (Black & Decker), colocando las laminas durante 20 minutos a una temperatura de 95°C en la



solución DAKO® (S1700) para dicha recuperación. Posteriormente se lavaron en tres oportunidades con agua destilada por 5 minutos. Una vez realizados los procedimientos anteriores se continuó con la inhibición de la peroxidasa endógena incubándose el material a temperatura ambiente por 30 minutos en una solución de peróxido de hidrógeno-metanol al 3%, (Peróxido de Hidrógeno al 30%, Macrosearch® lavándose inmediatamente tres veces con solución de buffer fosfato a pH 7.2 (PBS) por 5 minutos cada lavado y luego se incubaron con los anticuerpos primarios monoclonales CD31 y CD34 DAKO®; dichas incubaciones se realizaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las incubaciones con el anticuerpo secundario universal biotinilado y la Esteptavidina.Biotina (DAKO®-LSAB) fueron realizadas a temperatura ambiente durante 10 minutos en cada caso, intercalándose 3 lavados con PBS entre cada proceso. Finalmente los cortes de inmunohistoquímica fueron revelados con Diaminobencidina, contrastados con Hematoxilina de Meyer, deshidratados con alcoholes a concentraciones crecientes y aclarados con xilol, para por ultimo ser examinados en un microscopio de luz Olympus CH30, con aumentos directos que oscilaron entre 3.5X y 60 X.

### III.3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de la muestra observada, fue realizado por el paquete estadístico SPSS 10.1, utilizando para las variables cualitativas ajustes y cálculos porcentuales de todos los valores absolutos, y para las variables cuantitativas el cálculo de promedio.

Los métodos de presentación y el análisis básico de los datos fueron los cuadros y los gráficos con valores directos y porcentuales de los datos originales. Los métodos estadísticos aplicados fueron Contraste de Hipótesis, Correlación y Análisis de la Varianza, basados en las funciones de densidad Chi-cuadrado, t de Student y F de Snedecor, que se corresponden a los denominados métodos exactos, con frecuencia son conocidos como métodos para pequeñas muestras.

**Hipótesis:** El oxígeno hiperbárico es eficaz en la recuperación de la función residual de las glándulas salivales post-irradiadas y en el tratamiento de la xerostomía radioinducida.

1) Contraste de Hipótesis Estadístico: Se aplicaron para:

- a) comparar los valores muestrales anteriores a la aplicación del tratamiento con OHB y los posteriores a sus aplicación. Tales valores se refieren a las mediciones sobre niveles de salivación y de la apreciación subjetiva de cada paciente sobre su nivel de malestar y evolución a causa del tratamiento. El propósito de los contrastes es determinar si existen variaciones “significativas”, suficientemente grandes como para respaldar la hipótesis estadística asociada a la hipótesis de trabajo de la investigación.
  
- b) establecer la validez de ciertos supuestos básicos que deben reunir las funciones de densidad de las variables bajo examen (flujo salival, nivel percibido de malestar), tales como normalidad, igualdad de varianzas (homocedasticidad).

2) La Correlación, para estudiar el grado de asociación entre las variables, se aplicó para establecer el grado de asociación indicativa y predictiva de las preguntas del cuestionario con las

variaciones de flujo salival. Se realizó un análisis de correlación sobre el valor indicativo y el valor predictivo del cuestionario: La capacidad o utilidad explicativa y/o predictiva del cuestionario sobre el nivel de malestar (y variación de malestar, usualmente mejoría), se midió en función del coeficiente de correlación entre las preguntas del cuestionario y nivel medido de salivación, tanto el basal o no inducido y el inducido. El valor explicativo se midió comparando las respuestas de los pacientes a las preguntas de los cuestionarios con los valores de las variables observadas en el paciente en el momento de la aplicación del cuestionario. El valor predictivo cuando las comparaciones se realizaron entre las respuestas del cuestionario previo a la aplicación del OHB y los valores de las variables observadas en el paciente posterior a la aplicación del OHB.

- 3) El Análisis de la Varianza, utilizado para aumentar la sensibilidad de un experimento, que consiste en analizar todas las fuentes de la variación de las variable estudiadas, dividiéndolas en los componentes experimentales que sean de interés o de importancia.

## **IV. RESULTADOS**

Una vez finalizada la segunda fase, en la cual los sujetos recibieron el protocolo de tratamiento con oxígeno hiperbárico, y luego de repetidas las pruebas de sialometría y sialocintigrafía, el cuestionario de autoevaluación de la función salival y la biopsia exploratoria de glándulas salivales menores labiales, se analizaron los hallazgos obtenidos.

### **IV.1. Población Estudiada**

Se realizó un estudio en un grupo de 14 pacientes, de ambos sexos, con signos y síntomas de xerostomía radioinducida, en edades comprendidas entre 20 y 71 años de edad, quienes acudieron a consulta oncológica de control en los Servicios de Cabeza y Cuello de tres centros oncológicos del área metropolitana de Caracas: Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" y Hospital Universitario de Caracas.

La Tabla N° 1 muestra los datos individuales en relación a los antecedentes de la radioterapia del grupo de pacientes con xerostomía radioinducida

**Tabla N° 1. Datos por paciente en relación a los antecedentes de la radioterapia.**

N°	SEXO	EDAD	Total RT. cGy	CAMPOS	TF-RT meses	LESIÓN	LUGAR	QT
1	F	47	6000	Lat.Obl.	13	Ca.Mu.Epi.	Parotida Der.	NO
2	M	44	7000	Lat Op.	18	Ca.Epi	Amigdala Der.	SI
3	F	61	6000	Lat. Op.	2	Ca.Mu.Epi	Trigono Ret. Mol. izq	NO
4	F	66	>5000x(2)	Lat. Op.	13	Ca. Epi.	Paladar Blando	SI
5	F	20	6600	Lat. Op.	22	Lin.Epi.	Nasofaringe	SI
6	M	62	7020	Lat. Op.	3	Ca. Epi.	Base de lengua	SI
7	M	38	6500	Lat. Op.	5	Lin.Epite	Nasofaringe	SI
8	M	37	7000	Lat. Op.	6	Ca. Epi.	Amigdala Der.	SI
9	F	60	5000	Lat. Op.	22	Ca. Epi.	Base Lengua	NO
10	F	58	6520	Lat Op.	14	Ca. Epi.	Borde Len. Izq.	SI
11	F	54	5000	Lat. Obl.	2	Ade.Pleo	Parotida. Der.	NO
12	M	62	6000	Lat. Op.	7	Ca. Epi.	Trigono Ret. Mol.izq.	NO
13	F	61	5400	Lat. Op.	13	Ca. Epi.	G.Subman.Der	NO
14	F	71	6400	Lat. Op.	12	Ca. Epi.	Met. 1°Des.Cab. Cuello	NO

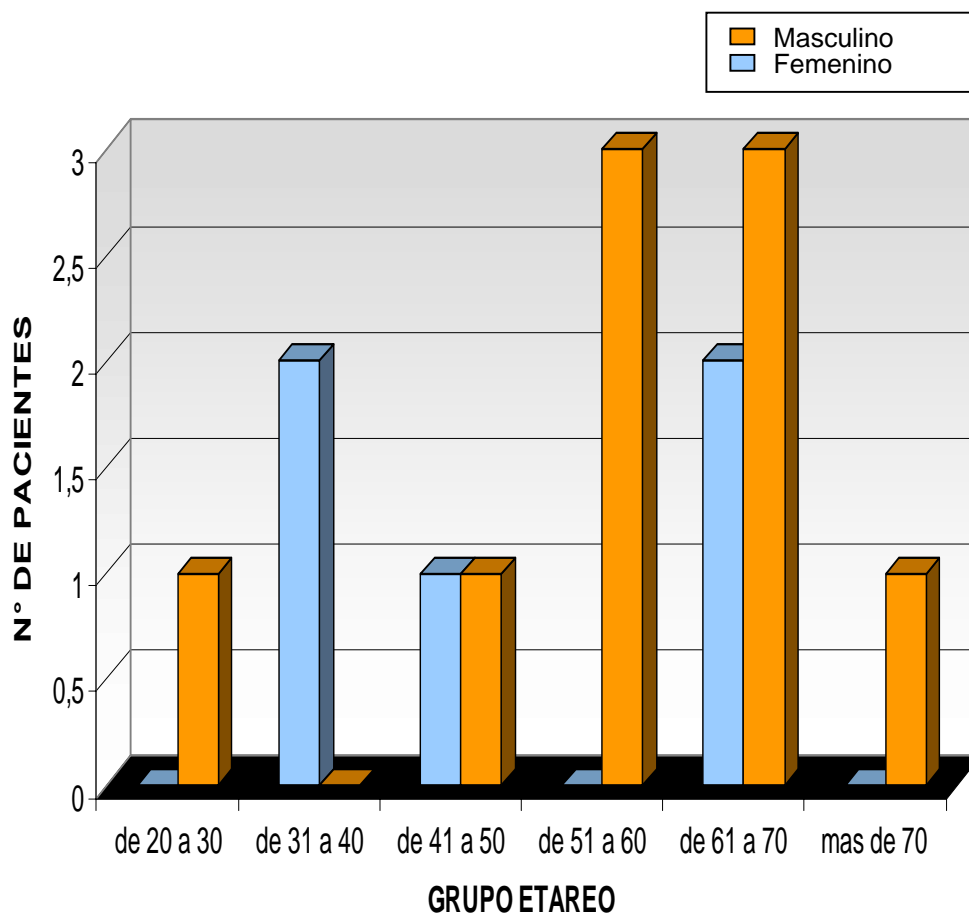
RT = Radioterapia; QT = Quimioterapia; Dosis RT = Dosis tota RT; cGy = Centigray; TF-RT= Tiempo Finalizada RT; Lat. Obl.= Campos Laterales Oblicuos; Lat. Op.= Campos Laterales Opuestos; Met. 1° Des. Cab. Cuello = metastasis de primario desconocido a cabeza y cuello; Trigono Ret. Mol.= trigono retro molar; Len.= lengua; Der.= Derecha; Izq.= izquierda; G. Subman. = Glándula submandibular.

La Tabla N°2 y el Gráfico N° 1 muestran que el grupo de pacientes tiene representación prevalente del género femenino y del grupo etáreo comprendido entre los 61 a los 70 años de edad, con 5 pacientes que representan el 35.7% de la muestra total. El rango total de edad varía entre los 20 y los 71 años, con edad promedio de 54 años.

GRUPO ETÁREO	Masculino		Femenino		Totales	
	n	%	n	%	n	%
de 20 a 30	0	0	1	7,1	1	7,1
de 31 a 40	2	14,3	0	0	2	14,3
de 41 a 50	1	7,1	1	7,1	2	14,2
de 51 a 60	0	0	3	21,4	3	21,4
de 61 a 70	2	14,3	3	21,4	5	35,7
mas de 70	0	0	1	7,1	1	7,1
<b>Totales</b>	<b>5</b>	<b>35,7</b>	<b>9</b>	<b>64,1</b>	<b>14</b>	<b>100</b>

n=14

**Tabla N° 2.** Distribución del total de pacientes con xerostomía radioinducida, según el género y grupo etáreo:



**Gráfico N° 1:** Distribución del total de pacientes con xerostomía radioinducida según género y grupo etáreo.

#### **IV.2. Manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida.**

En esta investigación observamos que las manifestaciones clínicas presentes en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida son muy amplias e incluyen cambios subjetivos y



objetivos, así encontramos que todos los pacientes, es decir el 100%, manifestaron síntomas de disgeusia / hipogeusia; después del OHB, 12 pacientes manifestaron sentir una mejoría de esta pérdida gustativa parcial o completa, aun cuando no recuperaron totalmente este sentido.

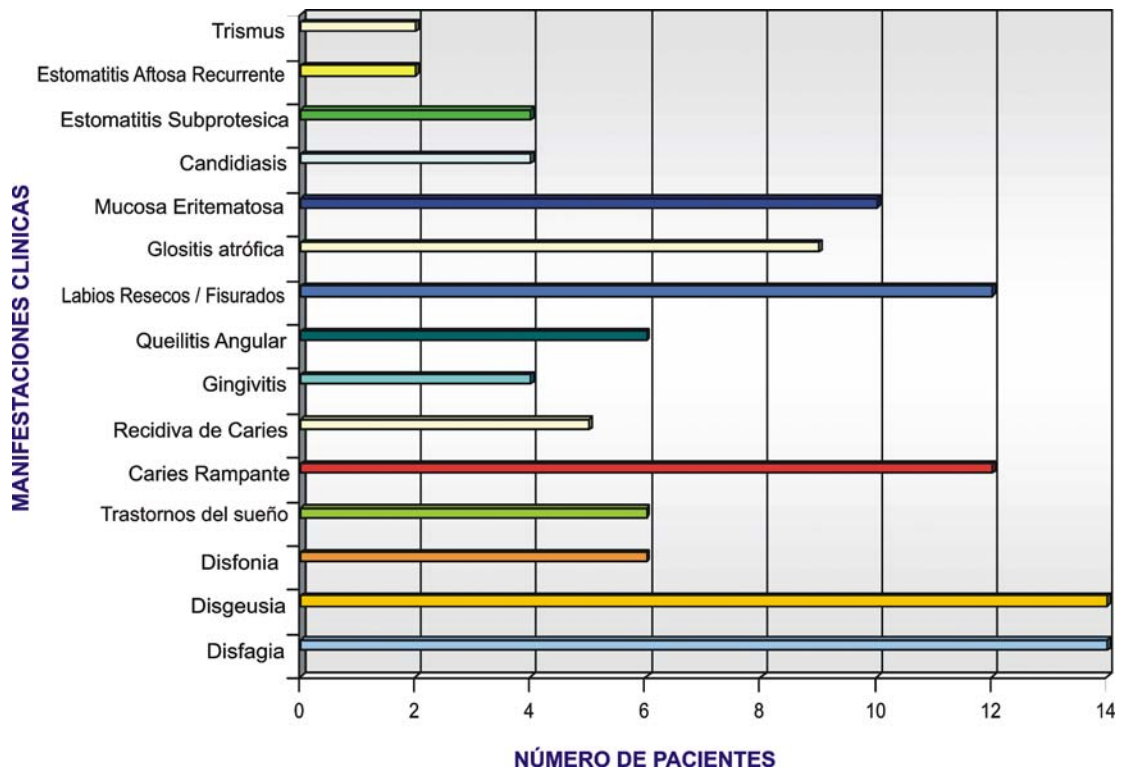
Otra queja importante fue la resequedad de la boca y garganta con disfagia, también referida por los 14 pacientes. Esta condición cambia después de la aplicación de OHB, permaneciendo sólo 2 pacientes (14.3%) con severa dificultad al tragar (ver tablas de la N° 13 a la N°18).

La dificultad para hablar también fue una queja importante de todos los pacientes, aun cuando sólo 6 manifestaron una severa disfonía antes de la terapia, mejorando el grado de dificultad en 12 pacientes, permaneciendo 2 pacientes con esta alteración (Tabla N° 14).

En la tabla N° 3 y gráfico N° 2 se muestra la prevalencia de manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	n	%
Disfagia	14	100%
Disgeusia	14	100%
Disfonia	6	42,9%
Trastornos del sueño	6	42,9%
Caries Rampante	12	85,7%
Recidiva de Caries	5	35,7%
Gingivitis	4	21,4%
Queilitis Angular	6	49,9%
Labios Resecos / Fisurados	12	78,6%
Glositis Atrófica	9	64,3%
Mucosa Eritematosa	10	71,4%
Candidiasis	4	28,6%
Estomatitis Subprotésica	4	28,6%
Estomatitis Aftosa Recurrente	2	14,3%
Trismus	2	14,3%

**Tabla N°. 3** Prevalencia de manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida.



**Gráfico N° 2.** Prevalencia de Manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida

Asimismo, todos los pacientes manifestaron diversos grados de sed, acompañadas de interrupción de los patrones de sueño en 6 pacientes debido a la constante necesidad de beber agua para atenuar la resequeidad de la garganta. En 10 de los 14 pacientes, las mucosas presentaron un aspecto liso, seco y eritematoso, después del OHB, se observó una mejoría del eritema, y sólo 4 pacientes continuaron presentando esta

alteración. En 9 pacientes se observó la lengua con características de Glositis atrófica, mejorando con la terapia 6 pacientes; al igual que 12 pacientes presentaron los labios resecos y/o fisurados, se pudo observar una mejoría importante en 7 pacientes; también se presentaron 6 casos de queilitis angular, y al culminar la experimentación ningún paciente presentó esta patología; antes del OHB, 2 pacientes presentaron estomatitis aftosa recurrente, no se observaron pacientes con estas lesiones después del OHB. En 2 pacientes se observó Trismus, pudiéndose notar al finalizar la terapia que ambos pacientes presentaban una mejoría en la limitación de la apertura bucal.

En cuanto a estomatitis subprotésicas asociadas con Candidiasis, 4 pacientes presentaron esta lesión en el paladar, persistiendo después de la terapia; asimismo, 4 pacientes presentaron gingivitis, en 12 pacientes se constató la presencia de caries rampantes y en 5 pacientes se pudo observar recidivas de caries en restauraciones previas. Estas últimas alteraciones también se observaron al culminar la investigación.

### **IV.3. Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival en pacientes con xerostomía radioinducida**

A continuación se presentan los resultados obtenidos en las diferentes pruebas realizadas en el grupo de pacientes con Xerostomía Radioinducida para medir el efecto del OHB sobre la tasa de flujo salival. En primer lugar, el análisis de nuestros resultados indica que el OHB es capaz de producir un incremento tanto en la tasa de flujo salival no estimulado ( $P < 0.009$ ), como en la tasa de flujo salival estimulado ( $P < 0.009$ ), así como también una reducción de los síntomas subjetivos.

En la tabla N° 4 se muestra el efecto del OHB sobre la tasa de flujo salival en el grupo de pacientes con xerostomía radioinducida, tanto de flujo salival no estimulado como de la tasa de flujo salival estimulado.

**Tabla N° 4.** SIALOMETRÍA: Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado y no estimulado en pacientes con xerostomía radioinducida.

<b>Paciente</b>	<b>PRE-OHB</b>	<b>POST</b>	<b>PRE-OHB</b>	<b>POST</b>
<b>N°</b>	<b>FS-N</b>	<b>FS-N</b>	<b>FS-E</b>	<b>FS-E</b>
1	0,33ml/min	0,50 ml/min	0,41 ml/min	0,58 ml/min
2	00 ml/min	0,12ml/min	00 ml/min	0,18 ml/min
3	0,08 ml/min	0,25 ml/min	0,33 ml/min	0,40 ml/min
4	00 ml/min	00 ml/min	00 ml/min	0,3 ml/min
5	00 ml/min	0,25 ml/min	00 ml/min	0,25 ml/min
6	00 ml/min	00 ml/min	00ml/min	00ml/min
7	00 ml/min	0,30 ml/min	00 ml/min	0,51ml/min
8	00 ml/min	0,25 ml/min	00 ml/min	0,45 ml/min
9	00 ml/min	0,16 ml/min	0,12 ml/min	0,20 ml/min
10	00 ml/min	00 ml/min	00 ml/min	00 ml/min
11	00 ml/min	0,35 ml/min	0,13 ml/min	0,58 ml/min
12	00 ml/min	00 ml/min	00 ml/min	00 ml/min
13	00 ml/min	0,20 ml/min	0,1ml/min	0,25ml/min
14	00 ml/min	0,10 ml/min	00 ml/min	0,11ml/min

FS-N= Flujo salival no estimulado—FS-E =Flujo salival estimulado

<b>Flujo salival no estimulado</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No incrementó	4	28.6%
Incrementó	10	71.4%

n=14

**Tabla N° 5.** Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado.

Se observa en la tabla N°5 un incremento en la tasa de flujo salival no estimulado posterior a la OHB, en 10 de los 14 pacientes, lo que constituye el 71,4 % del total de pacientes; los restantes 4 pacientes se mantuvieron igual, sin mostrar ningún flujo.

<b>Flujo salival estimulado</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
No incrementó	3	21.4%
Incrementó	11	78.6%

n=14
------

**Tabla N° 6.** Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado.

La tabla N° 6 muestra que 11 pacientes presentaron un incremento en los niveles del flujo salival estimulado, lo que constituye el 78,6 % del total de pacientes; los restantes 3 pacientes se mantuvieron igual, sin mostrar ningún flujo.

	Dosis Radioterapia					
	5000- 6000 cGy		6001-7000 cGy		>7000 cGy	
Flujo salival no estimulado	n	%	n	%	n	%
No incrementó (4)	1	7%	1	7%	2	14%
Incrementó (10)	5	35,7%	5	35,7%	0	0.00%

**Tabla N° 7.** Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado según la dosis total de radioterapia recibida.

Se puede observar en la tabla N° 7 un incremento en la tasa de flujo salival no estimulado posterior a la OHB en 5 pacientes con dosis total entre los 5000 cGy y los 6000 cGy, lo que constituye el 35,7% de la muestra, otros 5 pacientes también presentan incremento con dosis totales de radioterapia entre los 6001 cGy y los 7000 cGy (35,7%) lo que constituye el 71,4 % del total de pacientes; los restantes 4 pacientes (28.6%) se mantuvieron igual, sin mostrar ningún flujo.



	Dosis Radioterapia					
	5000- 6000 cGy		6001-7000 cGy		>7000 cGy	
Flujo salival estimulado	n	%	n	%	n	%
No incrementó (3)	1	7%	1	7%	1	7%
Incrementó (11)	5	35,7%	5	35,7%	1	7%

**Tabla N° 8.** Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado según la dosis total de radioterapia recibida.

En la tabla N° 8 se muestra que de los 11 pacientes que presentaron un incremento en los niveles del flujo salival estimulado, 5 habían recibido dosis totales entre los 5000 cGy y los 6000 cGy lo que constituye el 35,7% de la muestra, otros 5 pacientes también presentan incremento con dosis totales de radioterapia entre los 6001 cGy y los 7000 cGy (35,7%), uno presentó un incremento, con una dosis total mayor de 7000 cGy lo que constituye el 78,6 % del total de pacientes. los restantes 3 pacientes, o sea 21,3% se mantuvieron iguales, sin mostrar ningún flujo. De los restantes 3 pacientes, o sea el 21,3% que permanecieron sin mostrar ningún flujo, se encuentra ubicado 1 en cada grupo.

	Tiempo transcurrido después de finalizada la RT.					
	<6 meses		6-12 meses		> 12 meses	
Flujo salival no estimulado	n	%	n	%	n	%
No incrementó (4)	1	7%	1	7%	2	14%
Incrementó (10)	3	21.4%	2	14.%	5	35.7%

**Tabla N° 9.** Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado según el tiempo transcurrido después de finalizada la radioterapia.

La tabla N° 9 muestra que, de los 10 pacientes que presentaron un incremento en los niveles del flujo salival no estimulado, 5 pacientes tenían más de 12 meses de haber finalizado la radioterapia, lo que constituye el 35,7% de la muestra; 3 tenían menos de 6 meses de haber finalizado la radioterapia, lo que representa el 21,4% de la muestra y 2 tenían entre 6 meses y un año de haber finalizado la radioterapia, que constituye un 14,2% del grupo.

De los restantes 4 pacientes, o sea el 28,6% que permanecieron sin mostrar ningún flujo, 2 (14,2%) tenían más de un año de haber finalizado la radioterapia; 1 tenía menos de 6

meses de haber finalizado la radioterapia, lo que representa el 7,1% de la muestra, y 1 tenía entre 6 meses y un año de haber finalizado la radioterapia (7,1%).

	Tiempo transcurrido después de finalizada la RT					
	<6 meses		6-12 meses		> 12 meses	
Flujo salival estimulado	n	%	n	%	n	%
No incrementó (3)	1	7%	1	7%	1	7%
Incrementó (11)	3	21.40 %	2	14.00 %	6	42.00 %

**Tabla N°. 10.** Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival estimulado según el tiempo transcurrido después de finalizada la radioterapia.

La tabla N° 10 muestra que de los 11 pacientes que presentaron un incremento en los niveles del flujo salival estimulado, 6 pacientes tenían más de 12 meses de haber finalizado la radioterapia, lo que constituye el 42,0% de la muestra; 3 tenían menos de 6 meses de haber finalizado la radioterapia, lo que representa el 21,4% de la muestra, y 2

tenían entre 6 meses y un año de haber finalizado la radioterapia, que constituye un 14,2% del grupo.

De los restantes 3 pacientes, o sea el 21,3% que permanecieron sin mostrar ningún flujo, 1 (7,1%) tenía más de un año de haber finalizado la radioterapia; 1 tenía menos de 6 meses de haber finalizado la radioterapia, lo que representa el 7,1% de la muestra, y 1 tenía entre 6 meses y un año de haber finalizado la radioterapia (7,1%).

	Quimioterapia			
	Si		NO	
Flujo salival no estimulado	n	%	n	%
No incrementó (4)	3	21%	1	7%
Incrementó (10)	4	28.60%	6	42.90%

**Tabla N° 11.** Efecto del oxígeno hiperbárico sobre la tasa de flujo salival no estimulado en pacientes con radioterapia y quimioterapia coadyuvante.

En la tabla N° 11 podemos notar que de estos 10 pacientes, 6 no recibieron tratamiento con quimioterapia y 4 pacientes sí

habían sido tratados con quimioterapia, lo que representa 42%, y 28,6% de ese 71,4% con incremento en los niveles de flujo salival no estimulado. También se evidencia que 4 pacientes permanecieron sin flujo salival, de los cuales 1 no había recibido quimioterapia y 3 sí presentaron este antecedente.

	Quimioterapia			
	Si		NO	
<b>Flujo Salival Estimulado</b>	n	%	n	%
No incrementó (3)	2	14%	1	7%
Incrementó (11)	5	35.00%	6	42.90%

**Tabla N° 12.** Efecto del oxígeno hiperbárico en pacientes con xerostomía radioinducida y tratamiento de quimioterapia coadyuvante, sobre la tasa de flujo salival estimulado .

En la tabla N° 12 podemos notar que de estos 11 pacientes, 6 no recibieron tratamiento con quimioterapia y 5 pacientes sí habían sido tratados con quimioterapia, lo que representa 42%, y 36% de ese 78% con incremento en los niveles de flujo salival estimulado. También se evidencia que de los 3 pacientes que

permanecieron sin flujo salival, 1 (7,1%) no había recibido quimioterapia y 2 (14, 2%) sí presentaron este antecedente.

#### **IV.4. Efecto del oxígeno hiperbárico en relación a la percepción individual subjetiva de incomodidad debido a la xerostomía radioinducida.**

Dado que la xerostomía radioinducida denota una situación clínica de tipo subjetivo, donde puede o no existir menos cantidad de saliva de lo normal, y se manifiesta como la resequedad de la boca que siente el paciente por causa de una falta de humidificación y lubricación de la mucosa bucal, produciendo una desagradable sensación de boca seca, ésta puede entorpecer las funciones naturales de masticación, deglución y fonación, las cuales se convierten en dolorosas e incómodas.

El efecto del OHB sobre esta percepción subjetiva fue estudiado a través de la aplicación de un cuestionario de autoevaluación en el que se manejaba una escala numérica

(establecida del 0 al 10), mediante ocho preguntas relacionadas con el grado de incomodidad o malestar generado por la xerostomía.

		PREGUNTAS							
		Grado de dificultad para tragar	Grado de dificultad para hablar	Cantidad de saliva en la boca	Grado de resequeidad en la boca	Grado de resequeidad en la garganta	Grado de resequeidad en los labios	Grado de resequeidad en la lengua	Nivel de sed
PÁCIEN	MOMENTO	1	2	3	4	5	6	7	8
1	PRE	Severa	Severa	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Leve
	POST OHB	Ninguna	Leve	Moderada	Nada	Muy Leve	Muy Leve	Muy Leve	Nada
2	PRE	Leve	Leve	Nada	Severa	Moderada	Severa	Severa	Severa
	POST OHB	Leve	Severa	Nada	Moderada	Severa	Severa	Leve	Severa
3	PRE	Severa	Severa	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Severa
	POST OHB	Severa	Moderada	Nada	Severa	Leve	Leve	Nada	Leve
4	PRE	Severa	Severa	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Severa
	POST OHB	Moderada	Moderada	Muy Poca	Leve	Leve	Severa	Severa	Muy Leve
5	PRE	Leve	Severa	Poca	Moderada	Leve	Severa	Moderada	Moderada
	POST OHB	Muy Leve	Leve	Poca	Leve	Leve	Leve	Leve	Leve
6	PRE	Severa	Severa	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Leve
	POST OHB	Leve	Severa	Nada	Leve	Leve	Severa	Leve	Muy Leve
7	PRE	Leve	Leve	Nada	Moderada	Severa	Severa	Severa	Severa
	POST OHB	Leve	Leve	Poca	Leve	Leve	Leve	Leve	Leve
8	PRE	Leve	Moderada	Nada	Severa	Severa	Leve	Severa	Leve
	POST OHB	Muy Leve	Leve	Muy Poca	Moderada	Moderada	Severa	Leve	Moderada
9	PRE	Leve	Severa	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Severa
	POST OHB	Muy Leve	Muy Leve	Poca	Leve	Leve	Moderada	Leve	Leve
10	PRE	Severa	Severa	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Severa
	POST OHB	Leve	Leve	Poca	Leve	Muy Leve	Moderada	Leve	Muy Leve
11	PRE	Leve	Leve	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Severa
	POST OHB	Muy Leve	Muy Leve	Moderada	Muy Leve	Muy Leve	Nada	Nada	Muy Leve
12	PRE	Severa	Severa	Nada	Severa	Severa	Severa	Severa	Nada
	POST OHB	Severa	Ninguna	Nada	Severa	Leve	Severa	Severa	Nada
13	PRE	Leve	Muy Leve	Muy Poca	Moderada	Muy Leve	Severa	Severa	Leve
	POST OHB	Leve	Ninguna	Poca	Muy Leve	Nada	Moderada	Leve	Muy Leve
14	PRE	Leve	Severa	Moderada	Leve	Moderada	Moderada	Moderada	Muy Leve
	POST OHB	Leve	Muy Leve	Muy Poca	Leve	Leve	Leve	Leve	Muy Leve

**Tabla N° 13.** Efecto del oxígeno hiperbárico en pacientes con xerostomía radioinducida, en relación a la percepción subjetiva individual.

En general, se pudo observar que los valores de correlación entre los indicadores de apreciación subjetiva de malestar, variaron en función de las preguntas del cuestionario y la estimulación o no de la variable flujo salival. Se encontró una correlación positiva inicial entre las respuestas de los pacientes a las preguntas del cuestionario y la tasa de flujo salival antes del tratamiento de OHB. Esta correlación aumenta luego de la aplicación de la terapia.

Las correlaciones entre las respuestas de los pacientes a las preguntas del cuestionario y el flujo salival antes del tratamiento OHB, ordenadas en forma decreciente respecto a su valor absoluto, evidencian que las preguntas con alto grado de asociación a la tasa de flujo salival no estimulado son la pregunta 1 y la pregunta 2, seguidas por las preguntas 7, 5 y 6; mientras las preguntas 4, 3 y 8 presentan una baja correlación.

Las correlaciones correspondientes para el flujo salival estimulado son menores en general, siendo en orden decreciente las preguntas 1, 7, 4 y 8 las de más alta correlación.



Pregunta N°1 Grado de Dificultad que Ud. percibe al hablar, en relación a su resequeidad bucal	PRE		POST	
	n	%	n	%
Ninguna	0	0	1	7,1
Muy leve	0	0	4	28,6
Leve	8	57,1	6	42,9
Moderada	0	0	1	7,1
Severa	6	42,9	2	14,3

n=14

**Tabla N° 14.** Grado de dificultad al hablar en relación a la resequeidad bucal

La tabla N° 14 nos muestra el grado de dificultad para hablar en relación a resequeidad percibida por los pacientes antes y después de la OHB. Se puede observar que de los 14 pacientes, 8 (57%) refirieron antes del OHB una leve dificultad para hablar, mientras que 6 pacientes (42.9%) presentaron severa dificultad para hablar. Esta condición cambia después de la aplicación de OHB, permaneciendo sólo 2 pacientes (14.3%) con severa dificultad al hablar, 1 paciente (7.1%) refiere moderada dificultad, 6 (42.9%) manifiestan leve dificultad y 1 (7.1%) refiere no sentir ninguna dificultad.

Pregunta # 2	PRE		POST	
	n	%	n	%
<b>Grado de dificultad que Ud. siente al tragar en relación a resequedad bucal</b>				
Ninguna	0	0	2	14,3
Muy leve	1	7,1	3	21,4
Leve	3	21,4	5	35,7
Moderada	1	7,1	2	14,3
Severa	9	64,3	2	14,3

n=14

**Tabla N° 15.** Grado de dificultad al tragar en relación a la resequedad bucal

En la tabla No. 15 se puede observar el grado de dificultad para tragar en relación a la resequedad de la boca antes y después de la OHB. Vemos que de los 14 pacientes, 9 (64,3%) refirieron severa dificultad para tragar, 1 paciente (7.1%) refería moderada dificultad para tragar, 3 pacientes (21.4%) manifestaban leve dificultad, y 1 (7.1%) presentaba muy leve dificultad. Esta condición cambia después de la aplicación de OHB, permaneciendo sólo 2 pacientes (14.3%) con severa dificultad al tragar, 2 pacientes (14.3%) refieren moderada dificultad, 5 (35.7%) manifiestan leve dificultad, 3 (21.4%) refieren muy leve dificultad y 2 (14.3%) refieren no sentir ninguna dificultad.

Pregunta N° 3	PRE		POST	
	n	%	n	%
Mucha	0	0	0	0
Moderada	1	7,1	2	14,3
Poca	1	7,1	5	35,7
Muy poca	1	7,1	3	21,4
Nada	11	78,6	4	28,6
				n=14

**Tabla N°16.** Cantidad de saliva que hay en la boca

La tabla N°. 16 muestra la cantidad de saliva en boca percibida por los pacientes en el cuestionario de autoevaluación antes y después de la OHB. De los 14 pacientes, 11 (78.6%) refirieron no tener nada de saliva, 1 paciente (7.1%) refería muy poca saliva, 1 paciente (7.1%) manifestaba poca saliva y 1 (7.1%) moderada saliva en boca. Esta condición cambia después de la aplicación de OHB, permaneciendo 4 pacientes (28.6%) con nada de saliva, 3 pacientes (21.4%) manifiestan tener muy poca saliva, 5 (35.7%) manifiestan sentir poca saliva, y 2 de ellos (14.3%) refieren tener moderada cantidad de saliva en la boca.

Pregunta N° 4	PRE		POST	
	n	%	n	%
Grado de resequedad de su boca				
Nada	0	0	1	7,1
Muy leve	0	0	2	14,3
Leve	1	7,1	7	50
Moderada	3	21,4	2	14,3
Severa	10	71,5	2	14,3

n=14

**Tabla N° 17.** Grado de resequedad de la boca

En la tabla No. 17 se observa el grado de resequedad de la boca percibida por los pacientes en el cuestionario de autoevaluación antes y después de la OHB. De los 14 pacientes, 10 (71.5%) refirieron sentir severa resequedad de su boca, 3 pacientes (21.4%) percibían moderada resequedad bucal y 1 paciente (7.1%) manifestaba sentir leve resequedad. Después de la aplicación de OHB, permanecen 2 pacientes (14.3 %) manifestando severa resequedad en su boca, 2 pacientes (14.3%) manifiestan moderada resequedad, 7 (50%) manifiestan sentir leve resequedad bucal, 2 (14.3%) refieren sentir muy leve resequedad y 1 (7.1%) refiere no sentir resequedad.

Pregunta N ° 5 Grado de resequead de su garganta	PRE		POST	
	n	%	n	%
Nada	0	0	1	7,1
Muy leve	1	7,1	3	21,4
Leve	1	7,1	8	57,1
Moderada	2	14,3	1	7,1
Severa	10	71,5	1	7,1

n=14

**Tabla N° 18.** Grado de resequead de la garganta

En la tabla 18 se muestra el grado de resequead de la garganta percibida por los pacientes en el cuestionario de autoevaluación antes y después de la OHB. De los 14 pacientes, 10 (71.5%) refirieron sentir severa resequead de su garganta, 2 pacientes (14.3%) percibían moderada resequead, 1 paciente (7.1%) refería leve resequead y 1 paciente (7.1%) manifestaba sentir muy leve resequead. Después de la aplicación de OHB, permanece 1 paciente (7.1 %) con severa resequead en su garganta, 1 paciente (7.1%) manifiesta moderada resequead, 8 (57.1%) reportan sentir leve resequead en su garganta, 3 (21.4%) refieren sentir muy leve resequead, y 1 (7.1%) refiere no sentir resequead en la garganta.

Pregunta N°6	PRE		POST	
	n	%	n	%
Grado de resequedad de sus labios				
Nada	0	0	1	7,1
Muy leve	0	0	1	7,1
Leve	1	7,1	4	28,6
Moderada	1	7,1	3	21,3
Severa	12	85,8	5	35,7

n=14

**Tabla N° 19.** Grado de resequedad de los labios

La tabla No. 19 muestra el grado de resequedad de los labios percibida por los pacientes en el cuestionario de autoevaluación antes y después de la OHB. De los 14 pacientes, 12 (85,8%) refirieron sentir severa resequedad de sus labios, 1 paciente (7,1%) manifestó moderada resequedad de los labios y 1 paciente (7,1%) refirió sentir leve resequedad. Después de la aplicación de OHB, permanecen 5 pacientes (35,7%) con severa resequedad en sus labios, 3 pacientes (21,3%) reportan moderada resequedad labial, 4 (28,6%) manifiestan sentir leve resequedad labial, 1 (7,1%) refiere sentir muy leve resequedad labial y 1 (7,1%) refiere no sentir resequedad en sus labios.

Pregunta N 7 Grado de resequead de su lengua	PRE		POST	
	n	%	n	%
Nada	0	0	2	14,3
Muy leve	0	0	1	7,1
Leve	0	0	9	64,3
Moderada	2	14,2	0	0
Severa	12	85,8	2	14,3

n=14

**Tabla N° 20.** Grado de resequead de la lengua

La tabla N°. 20 muestra el grado de resequead de la lengua percibida por los pacientes en el cuestionario de autoevaluación antes y después de la OHB. De los 14 pacientes, 12 (85,8%) refirieron sentir severa resequead de su lengua y 2 pacientes (14,2%) percibían moderada resequead de la lengua. Después de la aplicación de OHB, permanecen 2 pacientes (14.3%) manifestando leve resequead en su lengua, 1 paciente (7,1%) manifiesta muy leve resequead en la lengua y 2 (14,3%) reportan no sentir resequead en la lengua.

Pregunta N° 8	PRE		POST	
	n	%	n	%
<b>Nivel de su sed</b>				
Nada	1	7,1	2	14,3
Muy leve	1	7,1	6	42,9
Leve	4	28,7	4	28,6
Moderada	1	7,1	1	7,1
Severa	7	53	1	7,1

n=14

**Tabla N° 21.** Nivel de sed

La tabla No. 21 muestra el nivel de sed percibida por los pacientes en el cuestionario de autoevaluación antes y después de la OHB. De los 14 pacientes, 7 (50%) refirieron tener un nivel severo de sed, 1 paciente (7,1%) percibía sed moderada, 4 pacientes (28,7%) manifestaban tener leve sed. 1 (7,1%) refiere tener muy leve la sed y 1 (7.1%) refiere no sentir sed. Después de la aplicación de OHB, permanece 1 paciente (7,1%) sintiendo un nivel de sed severo, 1 paciente (14.3%) manifiesta moderado nivel de sed, 4 (28,7%) manifiestan sentir un leve nivel de sed, 6 (42.9%) refieren sentir muy leve nivel de sed y 2 (14,3%) refieren sentir un nivel de sed normal.



### AUTOEVALUACIÓN INICIAL y NIVELES SALIVA PRE-OHB

Valoración de la Molestia Percibida

Pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL INICIAL Paciente	Flujo salival	
										No Estim. ml/min	Estimulada ml/min
1	10	9	9	9	9	10	10	5	71	0,30	0,41
2	5	4	10	9	7	10	10	10	65	0,00	0,00
3	9	8	8	10	9	8	9	10	71	0,08	0,33
4	10	9	10	10	10	10	10	10	79	0,00	0,00
5	5	5	5	6	4	9	6	6	46	0,00	0,00
6	9	8	10	10	8	9	9	5	68	0,00	0,00
7	4	4	8	7	8	8	8	8	55	0,00	0,00
8	4	10	9	10	10	4	8	5	60	0,00	0,00
9	5	6	9	9	8	10	10	8	65	0,00	0,12
10	10	8	10	10	8	10	10	8	74	0,00	0,00
11	5	5	8	10	8	10	8	10	64	0,00	0,13
12	10	10	10	10	10	10	10	0	70	0,00	0,00
13	5	1	7	7	2	9	9	5	45	0,00	0,10
14	5	8	2	5	6	7	6	1	40	0,00	0,00

**Tabla N° 22**

### AUTOEVALUACIÓN FINAL y NIVELES DE SALIVA POST OHB

Valoración de la Molestia Percibida

Pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8	TOTAL FINAL Paciente	Flujo salival	
										No Est. ml/min.	Estimulado ml/min.
1	0	3	1	0	2	2	2	0	10	0,50	0,58
2	5	8	8	7	8	8	5	9	58	0,12	0,18
3	8	7	9	8	3	5	0	4	44	0,25	0,40
4	7	6	7	5	5	8	8	2	48	0,00	0,30
5	2	3	4	4	3	4	4	3	27	0,25	0,25
6	4	8	8	5	5	8	4	2	44	0,00	0,00
7	5	5	5	5	5	5	5	5	40	0,30	0,51
8	2	5	6	6	6	8	5	6	44	0,25	0,45
9	1	1	4	5	3	6	5	5	30	0,16	0,20
10	5	3	5	5	2	7	3	2	32	0,00	0,00
11	1	1	2	1	1	0	0	2	8	0,35	0,58
12	9	0	9	9	5	9	9	0	50	0,00	0,00
13	3	0	3	2	0	7	5	2	22	0,20	0,25
14	4	2	6	5	3	3	3	1	27	0,10	0,11

**Tabla N° 23**

Pregunta Paciente	1		2		3		4		5		6		7		8	
	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
1	10	0	9	3	9	1	9	0	9	2	10	2	10	2	5	0
2	5	5	4	8	10	8	9	7	7	8	10	8	10	5	10	9
3	9	8	8	7	8	9	10	8	9	3	8	5	9	0	10	4
4	10	7	9	6	10	7	10	5	10	5	10	8	10	8	10	2
5	5	2	5	3	5	4	6	4	4	3	9	4	6	4	6	3
6	9	4	8	8	10	8	10	5	8	5	9	8	9	4	5	2
7	4	5	4	5	8	5	7	5	8	5	8	5	8	5	8	5
8	4	2	10	5	9	6	10	6	10	6	4	8	8	5	5	6
9	5	1	6	1	9	4	9	5	8	3	10	6	10	5	8	5
10	10	5	8	3	10	5	10	5	8	2	10	7	10	3	8	2
11	5	1	5	1	8	2	10	1	8	1	10	0	8	0	10	2
12	10	9	10	0	10	9	10	9	10	5	10	9	10	9	0	0
13	5	3	1	0	7	3	7	2	2	0	9	7	9	5	5	2
14	5	4	8	2	2	6	5	5	6	3	7	3	6	3	1	1

**Total** 96 56 95 52 115 77 122 67 107 51 124 80 123 58 91 43  
A= Antes del tratamiento D=Después del tratamiento

**Tabla N° 24.** Efecto del OHB sobre la molestia percibida.

Como puede apreciarse, en las tablas N° 22, 23 y 24 se muestra el grado de molestia percibido por los pacientes en el cuestionario de autoevaluación antes y después de la OHB. Todos los pacientes manifiestan presentar, después del tratamiento, niveles menores de malestar que los correspondientes a la autoevaluación previa, lo que puede entenderse como un beneficio derivado o asociado al tratamiento.

#### **IV.5. SIALOCINTIGRAFÍA: ANÁLISIS CUALITATIVO**

Desde el punto de vista cualitativo se analizaron y se caracterizaron las imágenes obtenidas, y se incluyeron en cuatro (4) categorías de captación del radiofármaco por parte de las glándulas salivales en situación basal, es decir, en las pruebas realizadas antes de la oxigenoterapia hiperbárica, como patrones de captación o función inicial, lo cual refleja el funcionalismo basal que tenían las mismas por efecto de la radioterapia.

Después de ser aplicada la oxigenoterapia hiperbárica, se clasificó la captación del radiofármaco en cuatro categorías como patrones de captación final o patrones de mejoría, los cuales vendrían a reflejar la presencia o ausencia de mejoría de la función de las glándulas, y el grado de ésta en caso de haber ocurrido.

Patrones de captación inicial pre-OHB:

- Ausencia de captación = Ausencia de función
- Hipocaptación leve = Función levemente disminuida
- Hipocaptación moderada = Función moderadamente disminuida.
- Hipocaptación severa = Función severamente disminuida

Patrones de captación final post-OHB (patrones de mejoría):

- No mejoría
- Mejoría leve
- Mejoría moderada.
- Mejoría franca

PACIENTE	MOMENTO	LOCALIZACIÓN			
		PAROTIDAS		SUBMAXILARES	
		IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA
<b>1</b>	PRE	Función Moderada	Ausencia Función	F. Levemente D.	F. Levemente D.
	POST OHB	Mejoría Franca	No Mejoría	Mejoría Franca	Mejoría Franca
<b>2</b>	PRE	Ausencia Función	Ausencia Función	F. Moderadamente D.	F. Moderadamente D.
	POST OHB	No Mejoría	No Mejoría	Mejoría Franca	Mejoría Franca
<b>3</b>	PRE	F. Severamente D.	F. Severamente D.	F. Moderadamente D.	Ausencia F.
	POST OHB	Mejoría Moderada	Mejoría Moderada	Mejoría Franca	No Mejoría
<b>4</b>	PRE	F. Severamente D.	F. Severamente D.	F. Levemente D.	F. Levemente D.
	POST OHB	Mejoría Leve	Mejoría Leve	Mejoría Franca	Mejoría Franca
<b>5</b>	PRE	Ausencia Función	Ausencia Función	F. Severamente D.	F. Severamente D.
	POST OHB	No Mejoría	No Mejoría	Mejoría Franca	Mejoría Franca
<b>6</b>	PRE	F. Moderadamente D.	F. Moderadamente D.	F. Moderadamente D.	F. Moderadamente D.
	POST OHB	Mejoría Leve	Mejoría Leve	Mejoría Moderada	Mejoría Moderada
<b>7</b>	PRE	F. Severamente D.	F. Severamente D.	F. Moderadamente D.	F. Moderadamente D.
	POST OHB	Mejoría Moderada	Mejoría Moderada	Mejoría Moderada	Mejoría Moderada
<b>8</b>	PRE	F. Severamente D.	Ausencia Función	F. Moderadamente D.	F. Moderadamente D.
	POST OHB	Mejoría Moderada	Mejoría Leve	Mejoría Leve	Mejoría Moderada
<b>9</b>	PRE	F. Severamente D.	F. Severamente D.	Ausencia Función	F. Severamente D.
	POST OHB	Mejoría Franca	Mejoría Moderada	No Mejoría	Mejoría Moderada
<b>10</b>	PRE	Ausencia Función	Ausencia Función	F. Severamente D.	Ausencia Función
	POST OHB	No Mejoría	No Mejoría	No Mejoría	No Mejoría
<b>11</b>	PRE	F. Severamente D.	Ausencia Función	F. Severamente D.	F. Levemente D.
	POST OHB	No Mejoría	No Mejoría	Mejoría Leve	No Mejoría
<b>12</b>	PRE	F. Severamente D.	F. Severamente D.	Función Normal	Ausencia Función
	POST OHB	Mejoría Leve	Mejoría Leve	Normal	No Mejoría
<b>13</b>	PRE	F. Severamente D.	F. Severamente D.	Ausencia Función	F. Moderadamente D.
	POST OHB	Mejoría Moderada	Mejoría Moderada	Mejoría Leve	Mejoría Leve
<b>14</b>	PRE	F. Severamente D.	F. Severamente D.	F. Moderadamente D.	Ausencia Función
	POST OHB	Mejoría Leve	Mejoría Leve	Mejoría Moderada	No Mejoría

Tabla N° 25. Patrones de captación inicial y final

La tabla N° 26 nos muestra los patrones de captación del Tecnecio 99 por las glándulas parótidas antes y después de la OHB.

		PRE			
		IZQUIERDA		DERECHA	
		n	%	n	%
<b>PAROTIDAS</b>	<b>PATRONES DE FUNCION</b>				
	Ausencia de Función	3	21.4	6	42.9
	Función Levemente Disminuida	0	0	0	0
	Función Moderadamente Disminuida	2	14.3	1	7.1
	Función Severamente Disminuida	9	64.3	7	50
		POST			
		IZQUIERDA		DERECHA	
	<b>PATRONES DE MEJORIA</b>	n	%	n	%
	No Mejoría de Función	4	28.6	5	35.7
	Mejoría Leve de Función	4	28.6	4	35.7
Mejoría Moderada de Función	4	28.6	4	28.6	
Mejoría Franca de Función	2	14.3	0	0	
n=14					

**Tabla N° 26.** Glándulas parótidas

Se puede observar en esta tabla que, en relación con las glándulas parótidas izquierdas, antes de la terapia con OHB se encontraron 3 glándulas con ausencia de función (21,4%), 2 glándulas (14,3%) tienen su función moderadamente disminuida y 9 presentan severa disminución de su función.

Asimismo es notable que después del OHB, 2 glándulas mostraron una mejoría franca de su función, 4 (28,6%) una mejoría moderada de la función, otras 4 mostraron mejoría leve de función y 4 más permanecieron sin evidencia de mejoría; lo cual significa que en 10 glándulas se produjo un incremento de la función, evidenciándose una mejoría en un 71.4% de la muestra estudiada.

Respecto a las parótidas derechas, antes del OHB, 6 glándulas (42,9%) presentaron ausencia de función, una (7,1%), evidenció función moderadamente disminuida y 7 glándulas (50%) mostraron una función severamente disminuida. Después de concluida la terapia, una de las 6 glándulas con ausencia previa de su función presentó una mejoría leve, permaneciendo el resto sin muestras de mejoría; en 4 glándulas se observó una moderada mejoría de la función y en el resto, es decir 5 glándulas (35,7%), evidenciaron una leve mejoría. Esto implica que ocurrió una mejoría en el patrón de captación final en 9 de las glándulas, que vienen a representar un (64,3%) de la muestra.



severamente disminuida, 5 muestran una función moderadamente disminuida (35,7%) y 3 tienen una disminución leve de su función, mientras que 4 se encuentran sin evidencias de función (28,6%). Una vez culminado el tratamiento se puede observar una franca mejoría en 4 glándulas, otras 4 muestran una mejoría moderada, y una presenta leve mejoría de función; es decir que en un total de 9 glándulas se pudo evidenciar algún grado de mejoría (64,3%).

En cuanto a las glándulas submaxilares derechas, el análisis de los patrones de captación del radiofármaco antes del OHB muestra que 2 glándulas (14,3%) no presentaron muestras de función, 3 tenían una función levemente disminuida (21,4%), en 6 glándulas se observó la función moderadamente disminuida (42,9%), y 3 de ellas con la función severamente disminuida. Posterior a la terapia con OHB, en 4 glándulas se evidenció una mejoría franca de la función, en otras 4 se pudo observar una mejoría moderada, y en tres glándulas una mejoría leve; es decir que en total, 11 glándulas presentaron mejoría de la función.(85,7%).

En relación a los patrones de captación del Tecnecio 99 por las glándulas salivales antes y después de la OHB, se puede observar en



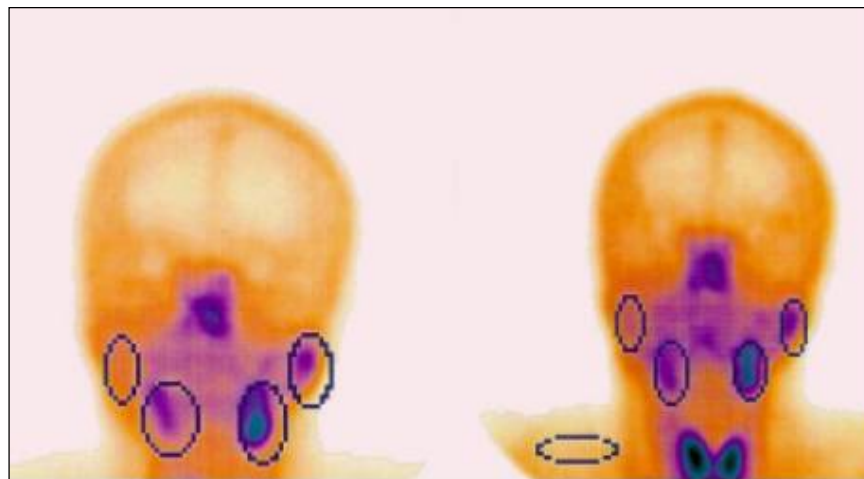
la tabla N° 28 que de los 14 pacientes, sólo en un paciente no se evidenció una mejoría en la función salival, lo que puede entenderse como un beneficio derivado o asociado al tratamiento.

	MEJORIA		NO MEJORIA	
	n	%	n	%
<b>PACIENTES</b>	13	92,9	1	7,1

n=14

**Tabla N° 28**

### SIALOCINTIGRAFIAS

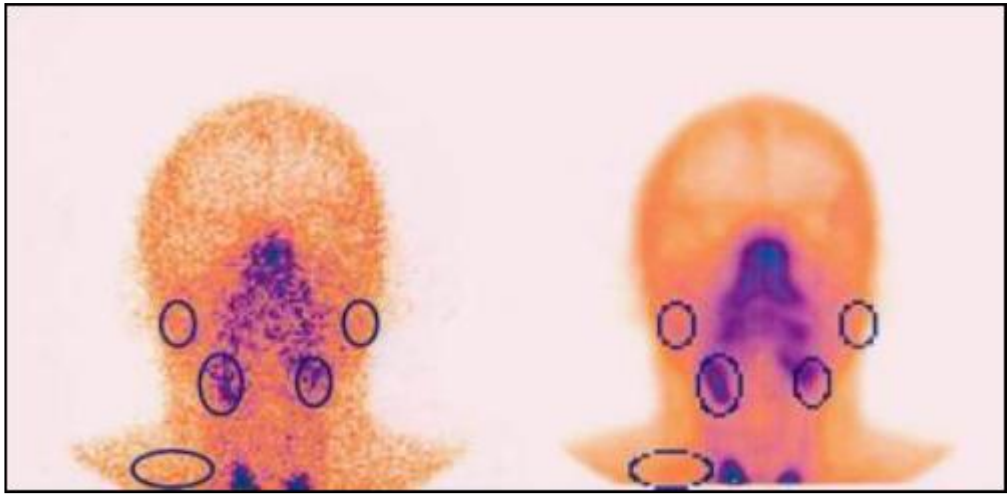


**PRE**

**OHB**

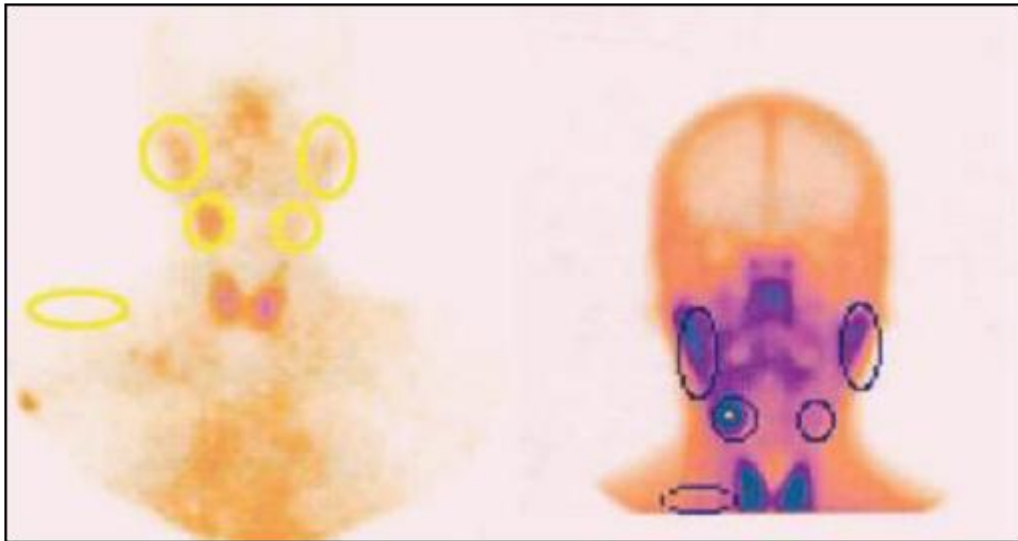
**POST**

**Figura N° 18. Sialocintigrafía paciente 1**



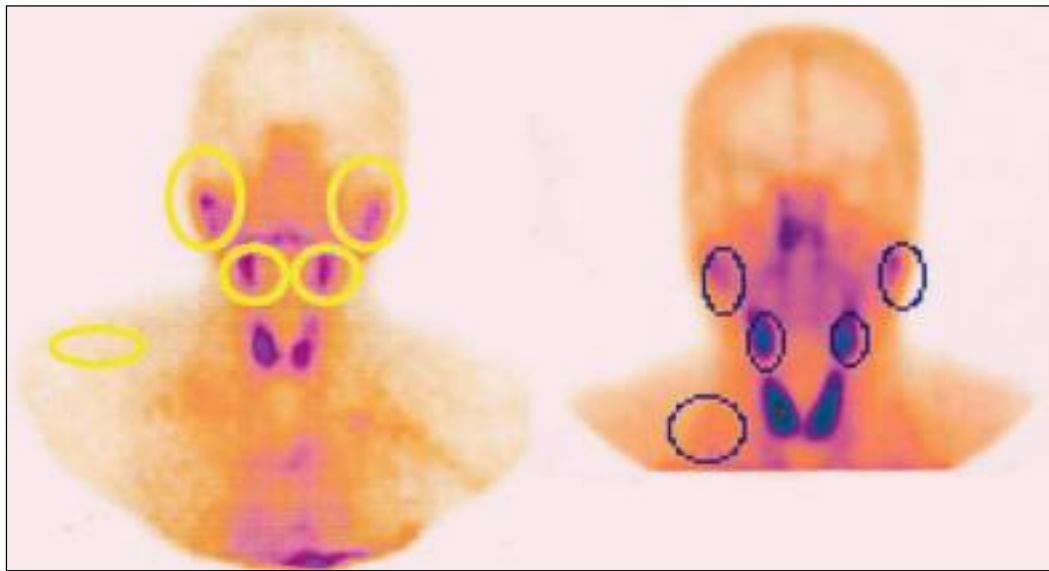
**PRE                      OHB                      POST**

**Figura Nº 19. Sialocintigrafía paciente 2**

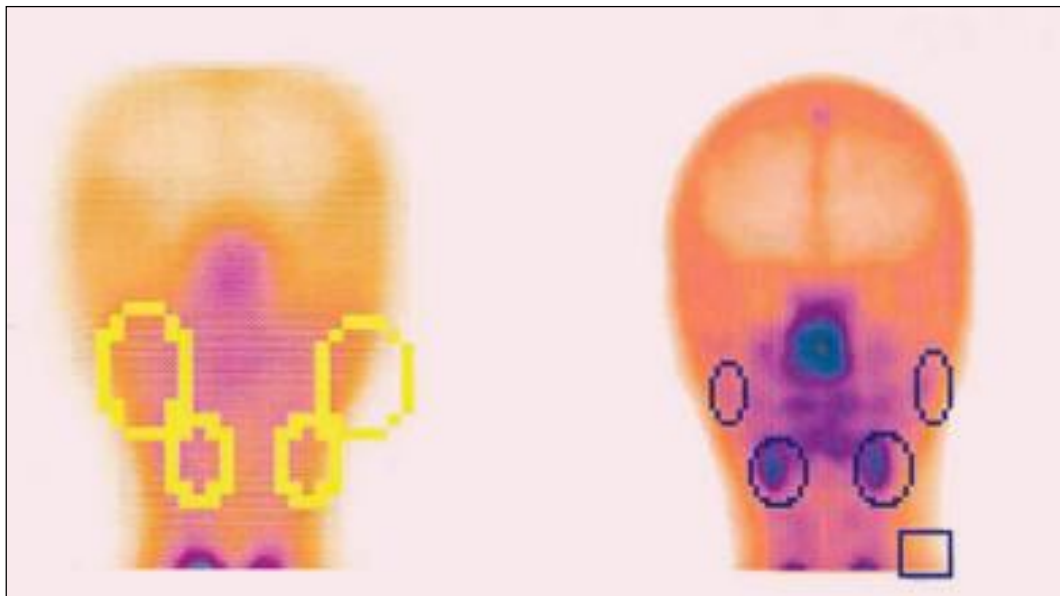


**PRE                      OHB                      POST**

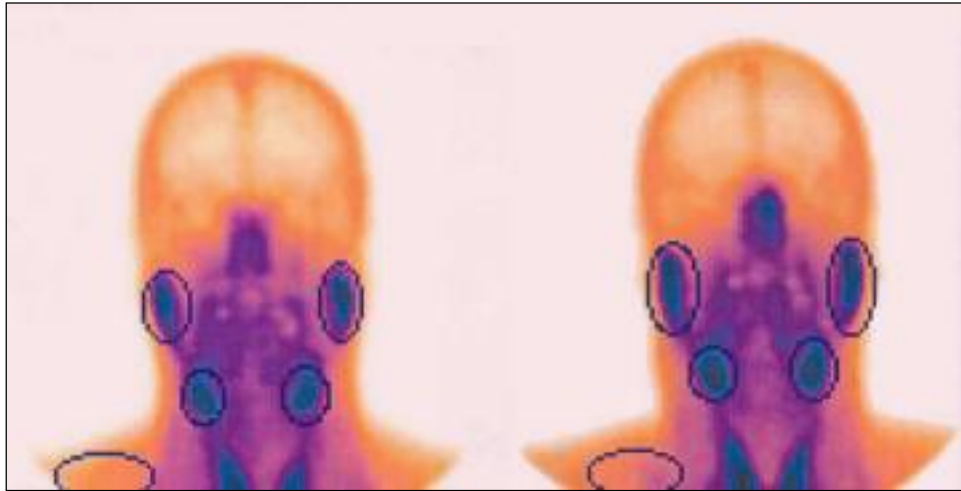
**Figura Nº 20. Sialocintigrafía paciente 3**



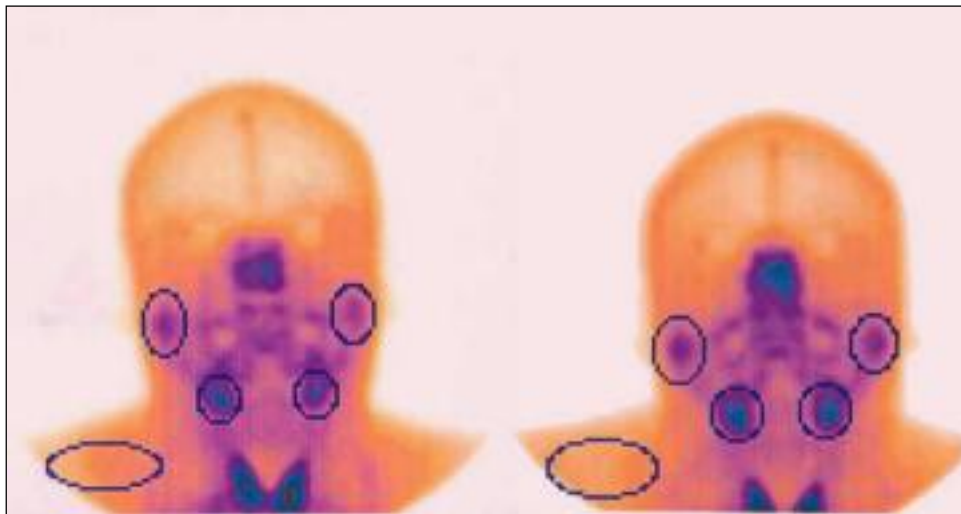
**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura N° 21. Sialocintigrafía paciente 4**



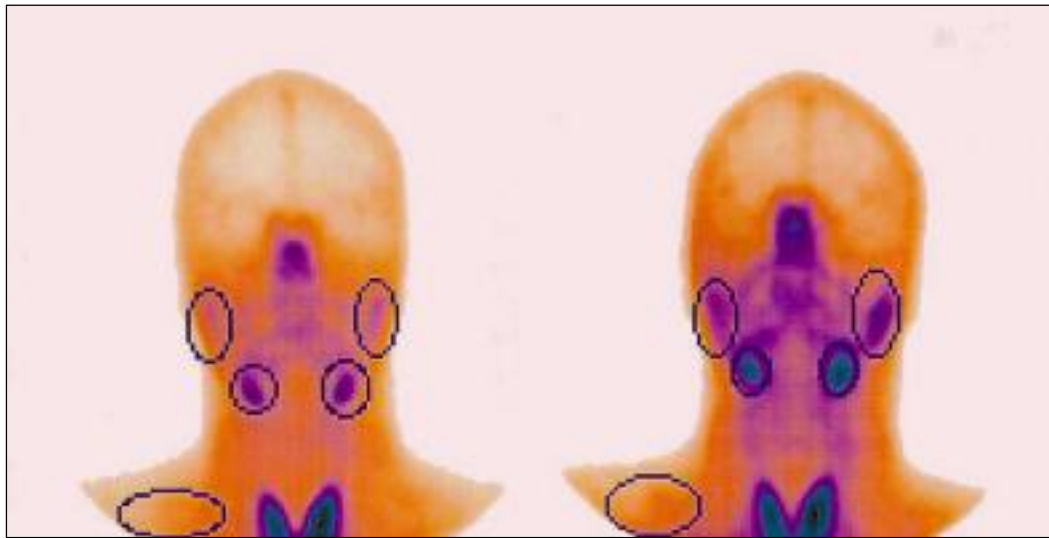
**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura N° 22. Sialocintigrafía paciente 5**



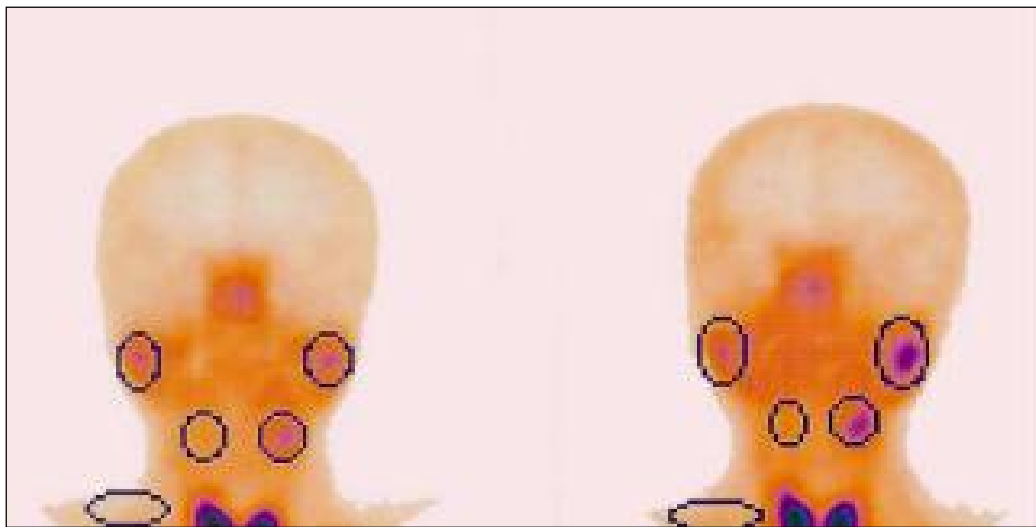
**PRE**                      **OHB**                      **POST**  
**Figura N° 23. Sialocintigrafía paciente 6**



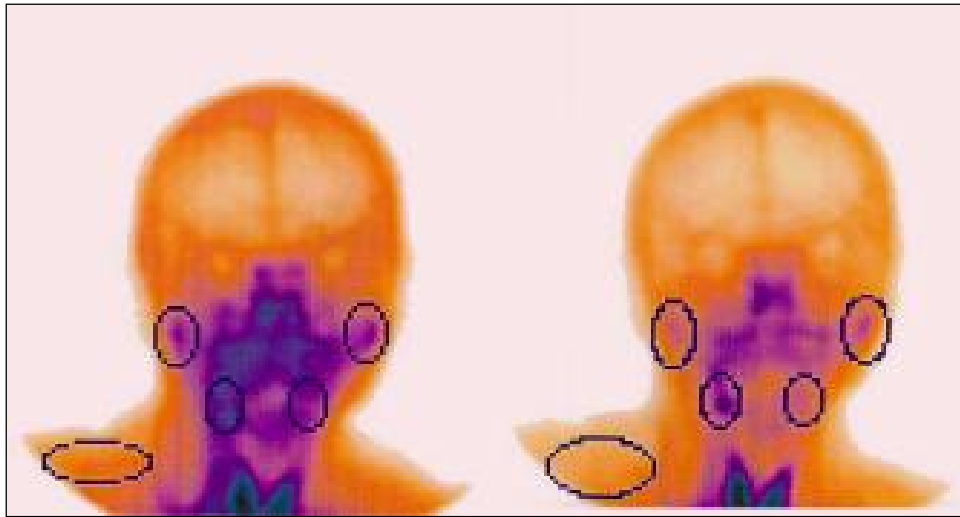
**PRE**                      **OHB**                      **POST**  
**Figura N° 24. Sialocintigrafía paciente 7**



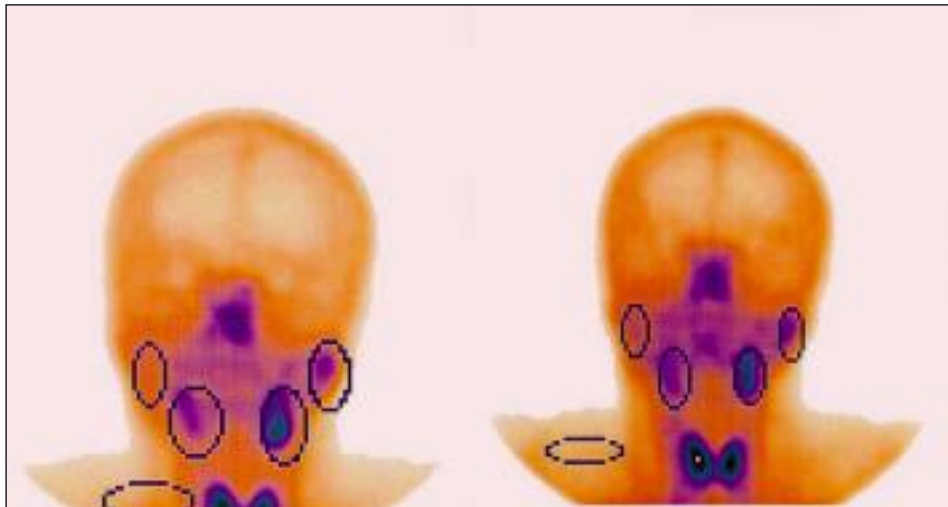
**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura N° 25. Sialocintigrafía paciente 8**



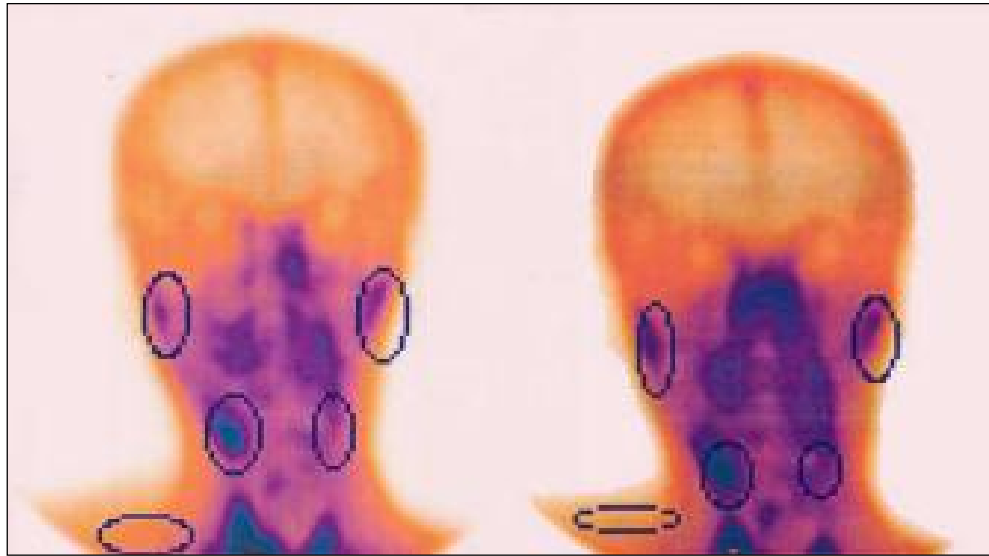
**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura N° 26. Sialocintigrafía paciente 9**



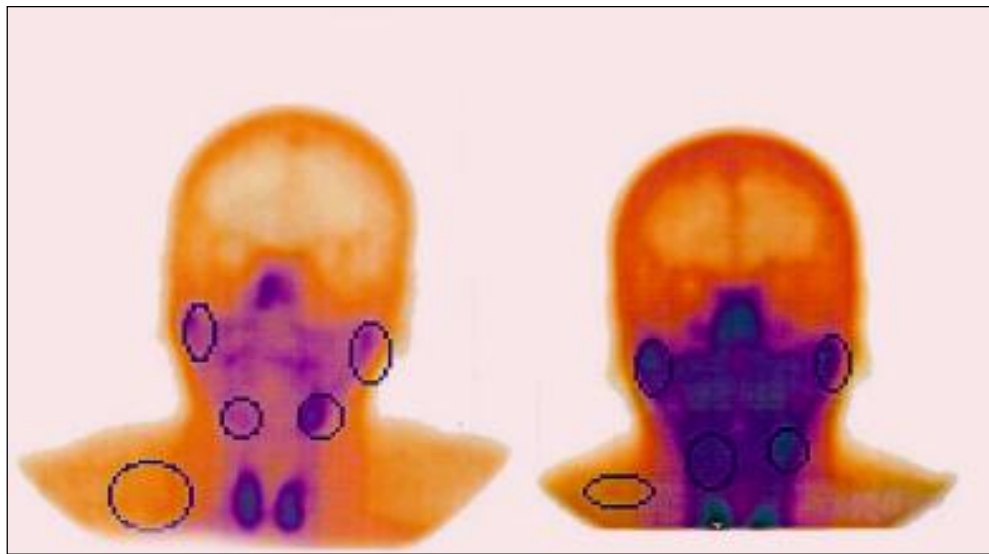
**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura Nº 27. Sialocintigrafía paciente 10**



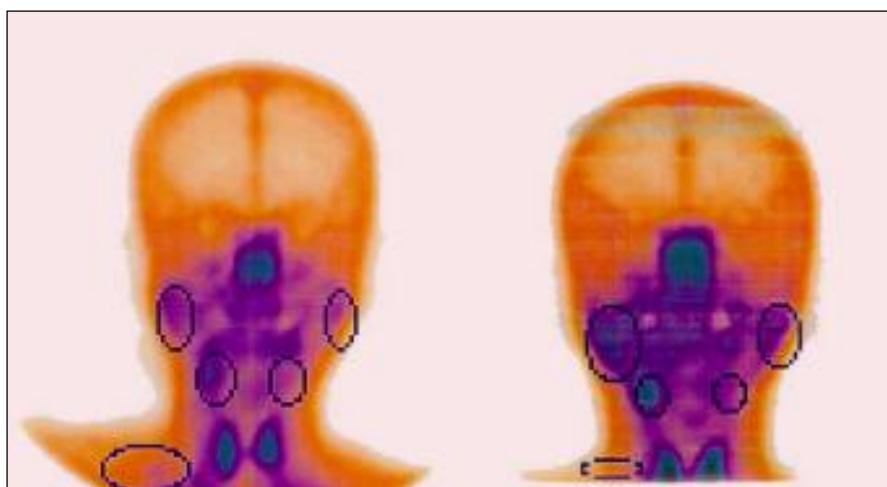
**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura Nº 28. Sialocintigrafía paciente 11**



**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura N° 29. Sialocintigrafía paciente 12**



**PRE                      OHB                      POST**  
**Figura N° 30. Sialocintigrafía paciente 13**



**PRE**

**OHB**

**POST**

**Figura N° 31. Sialocintigrafía paciente 14**

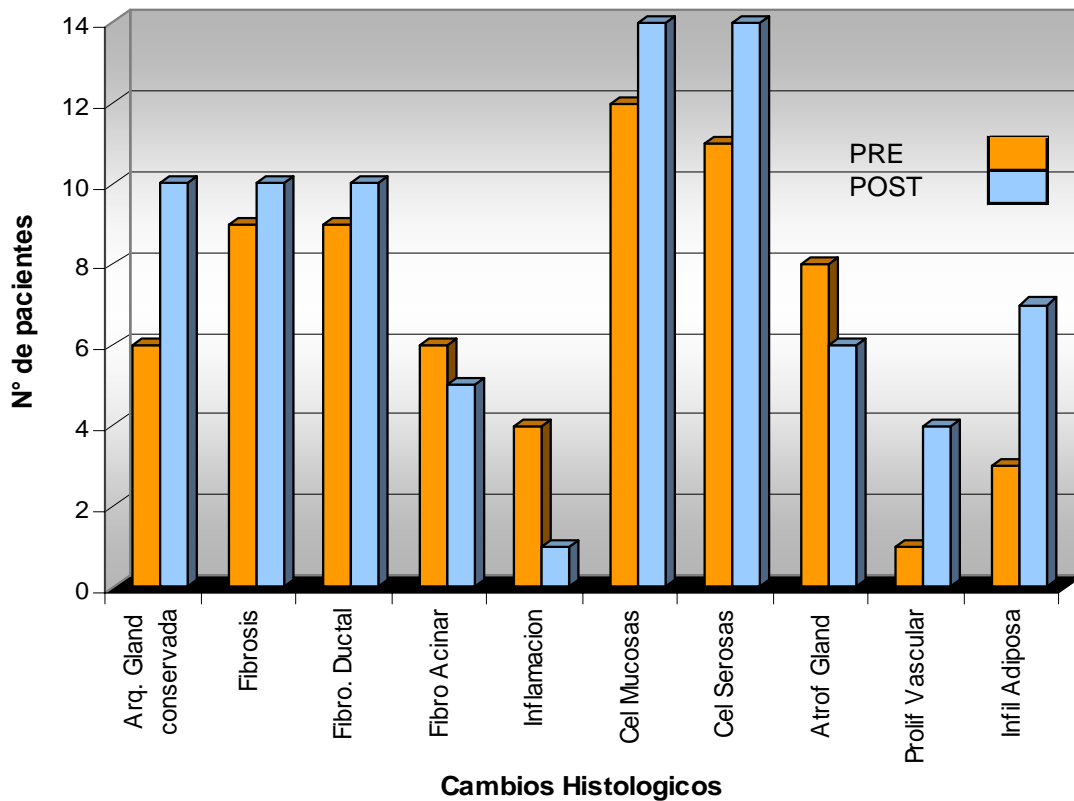
#### **IV.6 Efecto del OHB sobre los patrones histológicos del tejido glandular en pacientes con xerostomía radioinducida**

En la tabla N° 29 se muestra el efecto del OHB sobre los patrones histológicos de las glándulas labiales. También se realizó inmunohistoquímica para CD31 y CD34 a fin de detectar precursores de células hematopoyéticas. En el estudio histológico se prestó especial atención a la arquitectura glandular, fibrosis, fibrosis ductal, fibrosis de los acinos, presencia de inflamación, células mucosas, células serosas, atrofia glandular, proliferación vascular, ductos excretores e infiltración adiposa.

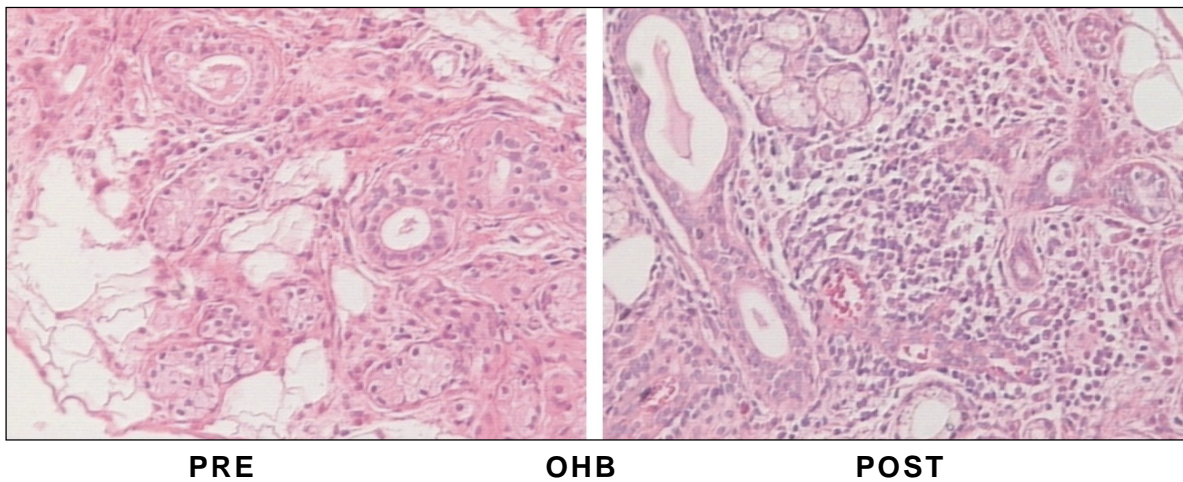


PACIENTE	MOMENTO	Arquitectura Glandular	Fibrosis	Fibrosis Ductal	Fibrosis Acinar	Inflamacion	Celulas Mucosas	Celulas Serosas	Atrofia Glandular	Proliferacin Vascular	Ductos	Infiltracin Adiposa	Expresion CD34	Expresion CD31
<b>1</b>	PRE	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	conservado	NO	NO	NO
	POST 02	Conservada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	dilatado	NO	NO	NO
<b>2</b>	PRE	Conservada	NO	NO	NO	LEVE	Presente	Presente	NO	NO	conservado	NO	SI	SI
	POST 02	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	dilatado	NO	SI	SI
<b>3</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	FOCAL	NO	dilatado	SI	SI	SI
	POST 02	Conservada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	SI	SI	dilatado	SI	SI	SI
<b>4</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	SI	NO	Ausente	Ausente	SI	NO	dilatado	SI	SI	SI
	POST 02	Distorsionada	SI	SI	SI	NO	Presente	Presente	SI	SI	dilatado	SI	SI	SI
<b>5</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	NO	SI	SI
	POST 02	Conservada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	dilatado	NO	NO	SI
<b>6</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	SI	SI	Presente	Ausente	SI	NO	dilatado	NO	NO	NO
	POST 02	Distorsionada	SI	SI	SI	NO	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	SI	SI	SI
<b>7</b>	PRE	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	conservado	NO	NO	NO
	POST 02	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	conservado	NO	NO	NO
<b>8</b>	PRE	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	dilatado	NO	NO	NO
	POST 02	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	conservado	NO	SI	SI
<b>9</b>	PRE	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	conservado	NO	SI	SI
	POST 02	Conservada	NO	NO	NO	NO	Presente	Presente	SI	SI	conservado	SI	SI	SI
<b>10</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	SI	SI	Ausente	Ausente	SI	SI	dilatado	SI	SI	SI
	POST 02	Distorsionada	SI	SI	SI	NO	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	SI	SI	SI
<b>11</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	SI	SI	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	SI	SI	SI
	POST 02	Distorsionada	SI	SI	SI	NO	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	SI	SI	SI
<b>12</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	SI	NO	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	NO	SI	SI
	POST 02	Conservada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	NO	SI	conservado	SI	SI	SI
<b>13</b>	PRE	Distorsionada	SI	SI	SI	NO	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	NO	SI	SI
	POST 02	Conservada	SI	SI	SI	SI	Presente	Presente	NO	NO	dilatado	NO	SI	SI
<b>14</b>	PRE	Conservada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	SI	NO	dilatado	NO	SI	SI
	POST 02	Conservada	SI	SI	NO	NO	Presente	Presente	NO	NO	dilatado	NO	SI	SI

**Tabla N° 29** - Estudio histológico e inmunohistoquímico



**Gráfico N° 3.** Efecto del OHB sobre los patrones histológicos del tejido glandular en pacientes con xerostomía radioinducida, cambios Histopatológicos.



**Figura N° 32.** Hematoxilina eocina en paciente N° 10

ARQUITECTURA GLANDULAR	PRE		POST	
	n	%	n	%
Conservada	6	42,9	10	71,4
Distorsionada	8	57,1	4	28,6
				n=14

**Tabla n° 30** Cambios histológicos observados en la arquitectura glandular

En la tabla N° 30 se muestra, en relación a los cambios histológicos observados antes de la terapia con OHB, que 8 glándulas presentaban la arquitectura glandular distorsionada, lo cual representa el 57,1% del total de la muestra, mientras que en 6 glándulas permanecía conservada la arquitectura, o sea 42,9%. Posterior a la terapia se encuentran sólo 4 glándulas con arquitectura distorsionada (28,6%) en contraste con 10 glándulas cuyo patrón arquitectural luce conservado; esto constituye el 71,4%.

FIBROSIS	PRE		POST	
	n	%	n	%
Si	9	64,3	10	71,4
No	5	35,7	4	28,6
				n=14

**Tabla N° 31** Fibrosis glandular

FIBROSIS DUCTAL	PRE		POST	
	n	%	n	%
Si	9	64,3	10	71,4
No	5	35,7	4	28,6

n=14

**Tabla N° 32** Fibrosis ductal

En las tablas N° 31 y N°32 podemos notar un incremento en la fibrosis del tejido glandular, ya que en ambos se eleva en 1 (7,1%) el número de glándulas en las que se observa la sustitución de las células parenquimatosas no regeneradas, por elementos del tejido conjuntivo. Esto representa que de 9 glándulas con fibrosis (64,3%) antes del OHB, pasa a 10 glándulas donde se evidencia esta condición (71,4%).

FIBROSIS ACINAR	PRE		POST	
	n	%	n	%
Si	6	42,9	5	35,7
No	8	57,1	9	64,3

n=14

**Tabla N° 33** Fibrosis glandular

En esta tabla N° 33 observamos que de 6 glándulas con fibrosis acinar antes del OHB (49,9%), se encuentran 5 que la presentan después del OHB (35,7%); mientras que de 8 muestras (57,15%) donde no se observaba este cambio histológico antes del OHB, se incrementa a 9 muestras histológicas (64,3%) donde no se evidencia el cambio.

INFLAMACION	PRE		POST	
	n	%	n	%
Si	3	21,4	1	7,1
No	10	71,4	13	92,9
Leve	1	7,1	0	0
n=14				

**Tabla N° 34.** Inflamación Glandular

La tabla N° 34 nos muestra una disminución en el número de casos en los cuales se evidencia un proceso inflamatorio, ya que de 3 casos (21,4%) disminuye a sólo un caso (7,1%) después del OHB. También se puede notar que antes de la terapia se observó 1 caso (7,1%) con inflamación leve.

CÉLULAS MUCOSAS	PRE		POST	
	n	%	n	%
Presente	12	85,7	14	100
Ausente	2	14,3	0	0
				n=14

**Tabla N° 35.** Presencia de células mucosas

En la tabla N° 35 podemos notar que de los 14 pacientes, en 2 de ellos (14,3%) no se observó la presencia de células mucosas antes del OHB; esta condición cambia después de la terapia, ya que no se observaron pacientes con esta alteración, cambiando de 85,7% al 100%.

CELULAS SEROSAS	PRE		POST	
	n	%	n	%
Presente	11	78,6	14	100
Ausente	3	24,1	0	0
				n=14

**Tabla N° 36.** Presencia de células serosas

La tabla N° 36, al igual que la anterior, nos muestra que de los 14 pacientes, en 3 de ellos (24,1%) no se observó la presencia de células serosas antes del OHB, mientras que en 11 pacientes (78,6%) sí se observaron; esta condición cambia después de la terapia, ya que no se observaron pacientes con esta alteración, es decir de 78,6% cambia al 100%.

ATROFIA GLANDULAR	PRE		POST	
	n	%	n	%
Si	8	57,1	6	42,9
No	5	35,7	8	57,1
Focal	1	7,1	0	0
				n=14

**Tabla N° 37.** Presencia de Atrofia Glandular

En este cuadro podemos notar que de los 14 pacientes, en 8 de ellos (57,1%) se observó atrofia glandular y 1 con atrofia focal (7,1%), es decir, en un total de 9 pacientes (64,3%) antes del OHB, mejorando esta condición después de la terapia, ya que sólo se observaron 6 pacientes (42,9%) con esta alteración.

PROLIFERACIÓN VASCULAR	PRE		POST	
	n	%	n	%
Presente	1	7,1	4	28,6
Ausente	13	92,9	10	71,4
				n=14

**Tabla N° 38.** Presencia de proliferación vascular

Sólo se observó proliferación vascular en 1 paciente antes del OHB (7,1%); después de la terapia con OHB se observaron 4 pacientes (28,6%) con estos cambios histológicos.

DUCTOS	PRE		POST	
	N	%	n	%
Cons	4	28,6	4	28,6
Dilat	9	64,3	10	71,4%
Distors	1	7,1	0	0
				n=14

**Tabla N° 39.** Cambios histológicos observados en los ductos excretores

En esta tabla N° 39 no se aprecian cambios significativos. Sin embargo, se puede observar que apenas en 4 casos (28,6%), tanto antes como posterior al OHB, se presentan conservados los ductos,



mientras en su mayoría se encuentran dilatados (71,4%). Cabe señalar que al analizar la tabla N° 5, se puede notar cómo los pacientes N° 1 y 2 presentaban los ductos conservados antes de la terapia con OHB, encontrándose dilatados después; lo contrario a lo observado en los pacientes N° 8 y 12.

INFILT. ADIP.	PRE		POST	
	n	%	n	%
Presente	3	21,4	7	50
Ausente	11	78,6	7	50
n=14				

**Tabla N° 40.** Infiltración adiposa

Sólo se observó infiltración adiposa en 3 pacientes antes del OHB (21,4%), incrementándose esta condición después de la terapia, en 7 pacientes (50%) con estos cambios histológicos posterior al OHB, como se puede apreciar en la Tabla N° 40.

## IV.7 Inmunohistoquímica

Se realizó inmunoanálisis utilizando anticuerpos monoclonales (anticuerpos CD, del inglés Cluster of differentiation). La principal expresión celular de CD31 es en plaquetas, granulocitos y células endoteliales, mientras que para CD34 es en los precursores de las células hematopoyéticas.

CD34	PRE		POST	
	n	%	n	%
Si	10	71,4	12	85.7
No	4	28,6	2	14.2

n=14

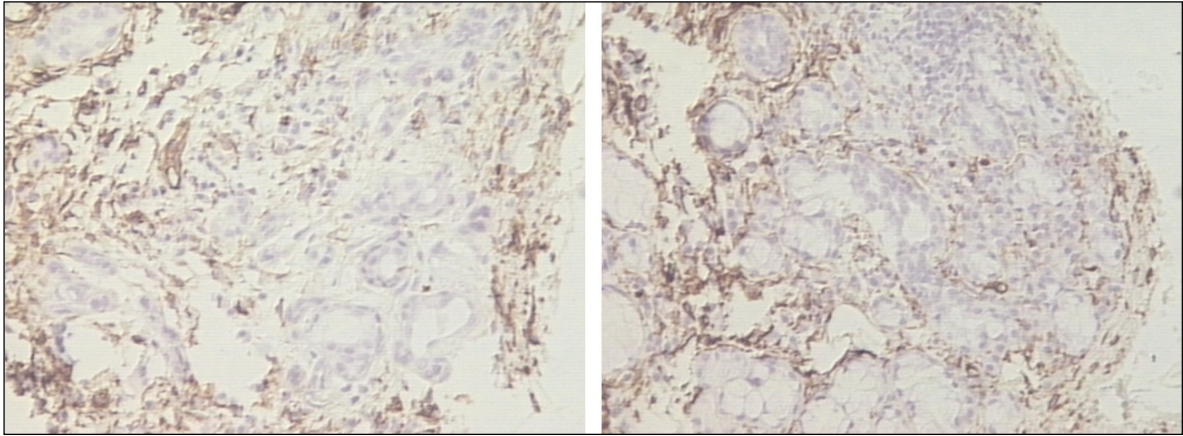
**Tabla N° 41.** Expresión de CD34.

CD31	PRE		POST	
	n	%	n	%
Si	10	71,4	12	85.7
No	4	28,6	2	14.3

n=14

**Tabla N° 42.** Expresión de CD31.

En las tablas N° 41 y N° 42 se puede observar que la expresión de los marcadores utilizados en el inmunoanálisis se comportó igual en ambos casos, presentando un incremento de 14.3% luego de la terapia con el OHB.

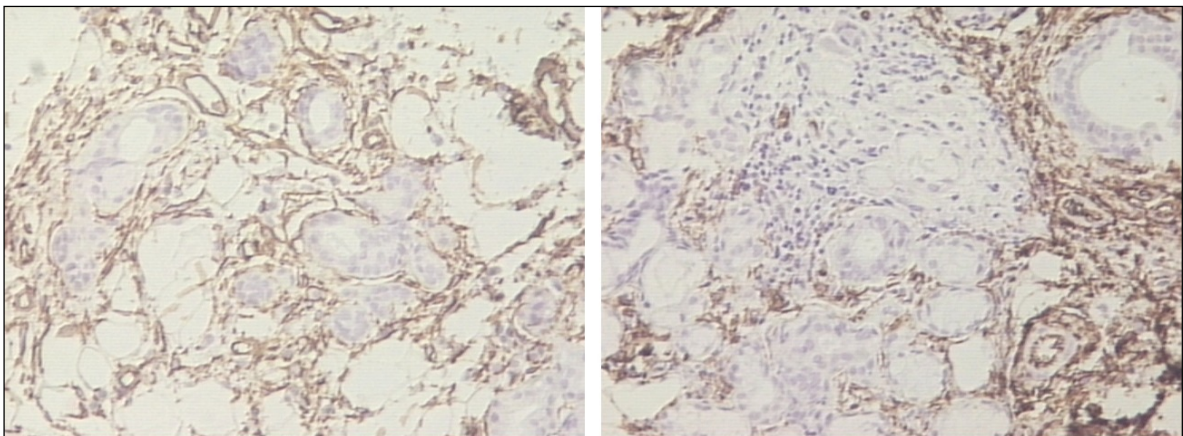


**PRE**

**OHB**

**POST**

**Figura N° 33.** Expresión de CD31 en paciente N° 10



**PRE**

**OHB**

**POST**

**Figura N° 34.** Expresión de CD34 en paciente N° 10

## V. Discusión

En nuestro estudio se evaluó un grupo de 14 pacientes que habían recibido dosis de radioterapia entre 5.000 y 7.020 cGy en la región de cabeza y cuello, con un tiempo de finalizada la radioterapia entre 2 y 22 meses. Dos pacientes recibieron las radiaciones ionizantes a través de campos laterales oblicuos y el resto las recibió a través de campos laterales opuestos, todos mediante fuentes externas convencionales de poder. Es importante resaltar que el 50% de los pacientes había recibido igualmente tratamiento de quimioterapia coadyuvante. La edad de los pacientes osciló entre los 20 y los 71 años, con una edad promedio de 54 años, manifestando todos evidencias de severa xerostomía e hipofunción de las glándulas salivales con una drástica disminución de la tasa del flujo salival. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Sreebny<sup>3</sup> y por González Moles<sup>2</sup>, quienes afirman que se puede predecir que la exposición bilateral de las glándulas salivales a la radioterapia originará xerostomía e hipofunción salival. También concuerdan con que la dosis de radioterapia es el segundo factor que determina la gravedad de la afectación salival y que es evidente la pérdida de la función salival tras la exposición a dosis superiores de 3.500 cGy.

Dreizen<sup>116</sup> y col., en un estudio realizado en 30 pacientes con xerostomía radioinducida, encontraron que la disminución de la tasa salival continúa intensificándose después del tratamiento, alcanzando un 93.4% a los 3 meses posteriores de la radiación y una reducción del flujo en un 95% tres años después de haber recibido la radiación a través de campos laterales opuestos. Estos resultados concuerdan con los reportados por Liu y Col.<sup>9</sup> en un estudio sobre tasa salival realizado en 47 pacientes entre 6 meses y 25 años después de haber finalizado la radioterapia. Igualmente observaron que no hubo recuperación del flujo salival en aquellos que habían finalizado la radioterapia entre 2 a 18 años previos al estudio. En nuestra muestra los pacientes tenían un tiempo entre 2 a 22 meses de haber finalizado la radioterapia y encontramos nueve pacientes (64.3%) sin ningún tipo de flujo salival detectable antes de la terapia con OHB, solo un paciente presentaba flujo salival detectable tanto estimulado como no estimulado y tres pacientes (21,4%) presentaban sólo flujo salival estimulado. Después de la terapia con OHB once de los catorce pacientes (78.6%) presentaron un incremento en los niveles de flujo salival estimulado y diez (71.4%) presentaron un incremento en los niveles de flujo salival no estimulado. De los diez que presentaron flujo salival no estimulado cinco (35.7%) tenían más de 12 meses de haber finalizado la Rt, y de los once pacientes que presentaron un incremento en los niveles de flujo salival estimulado, seis (42,6%) pacientes tenían más de 12 meses de finalizar la Rt, Marks y col.<sup>145</sup> reportaron que sólo el 20% de los pacientes que había

recibido radioterapia en dosis entre 4.000 a 6.000 cGy en campos que incluían las glándulas parótidas, presentaban algún flujo detectable después de la estimulación salival. En nuestra investigación los pacientes estudiados habían recibido dosis de radioterapia entre los 5.000 y los 7.020 cGy. y encontramos que sólo cuatro pacientes (28,6%) presentaban algo de flujo salival estimulado mientras que sólo dos pacientes (14,3%) presentaban también algo de flujo salival no estimulado, antes de la aplicación de la terapia con OHB. Sin embargo en nuestra investigación pudimos observar un incremento de este flujo, posterior a la OHB en 10 pacientes, lo que constituye el 71,4% del total de los pacientes; los restantes 4 pacientes(28,6%) se mantuvieron iguales. Asimismo pudimos observar que 11 pacientes presentaron un incremento en los niveles del flujo salival estimulado lo que constituye el 78,6% del total de los pacientes.

En una extensa revisión bibliográfica realizada por Schubert e Itzutsu.<sup>39</sup> en referencia a la quimioterapia, encontraron que las drogas citostáticas utilizadas en la terapia contra el cáncer también causan cambios en las glándulas salivales resultando una disminución del flujo salival y citan las investigaciones realizadas por Bottomley y Col.<sup>39</sup>, Wright y col.<sup>39</sup> en las cuales encontraron xerostomía asociada con la quimioterapia. No obstante, hacen referencia al estudio de Schum y col.<sup>39</sup> en el cual no se encontraron cambios significativos en la tasa del flujo salival, pH y contenido de

proteínas en pacientes con quimioterapia. Concluyen esta revisión afirmando que “comparar estos hallazgos es difícil, ya que los pacientes en esos estudios tenían diferentes protocolos de quimioterapia”. Teknos y Myers <sup>39</sup> afirman que para el momento existe escasa información sobre los efectos de la quimioterapia en los tejidos blandos y glándulas salivales en comparación con la abundante documentación existente en relación a los efectos de la radiación, y que cuando esta es utilizada conjuntamente con la radioterapia, las secuelas en los tejidos de cabeza y cuello se incrementan, lo que coincide con los resultados encontrados en nuestra investigación, donde la mitad de la muestra recibió tratamiento con quimioterapia, y ninguno de estos pacientes presentaban flujo salival detectable antes de la terapia.

En esta investigación se evidencia que las manifestaciones clínicas presentes en el grupo de los 14 pacientes con xerostomía radioinducida coinciden con reportes previos sobre los signos y síntomas de la hipofunción de las glándulas salivales, tal como señalan los trabajos de Pajukoski y col.<sup>113</sup>, Young y col.<sup>36</sup>, Pai y col.,<sup>121</sup> Woo y col.,<sup>144</sup> Bergdahl y Bergdahl,<sup>143</sup> y Ghezzi y col.,<sup>35</sup> donde describen los efectos de la xerostomía independientemente de su etiología. Bjordal y col.,<sup>57</sup> en una investigación en relación a la calidad de vida de pacientes entre 7 a 11 años después de radioterapia en la región de cabeza y cuello afirman que el grado de alteración de las glándulas salivales puede significar un dramático

deterioro en la salud bucal, en la condición emocional y en la calidad de vida del paciente, coincidiendo con las afirmaciones de autores como Clifford<sup>10</sup> , O'Connell<sup>7</sup> , Silverman<sup>81</sup> , Garg y Malo<sup>118</sup>, entre otros, al afirmar que es la principal causa del deterioro en la calidad de vida de los pacientes post-irradiados en la región de cabeza y cuello. Asimismo en nuestra investigación hallamos que todos los pacientes manifestaron síntomas de disgeusia y que esa pérdida gustativa parcial incidía negativamente en los hábitos dietéticos y nutricionales de los mismos. Otra queja importante fue la resequedad de la boca y garganta con disfagia, sed y disfonía, acompañadas de interrupción de los patrones de sueño debido a la constante necesidad de beber agua, coincidiendo estas manifestaciones con las señaladas por Silverman<sup>81</sup>, por Sreebny y col.<sup>4</sup>, por Iwamoto,<sup>12</sup> por Rotman y col.,<sup>59</sup> por McDonald y col.<sup>115</sup> y por Clifford<sup>10</sup>.

La mayoría de los pacientes presentaban las mucosas con un aspecto liso, seco y eritematoso, la lengua con características de glositis atrófica y los labios resecos y/o fisurados; también se presentaron casos de queilitis angular y estomatitis subprotésicas asociadas con candidiasis en paladar, abundante placa dental, gingivitis, caries rampantes y recidiva de caries. Estos hallazgos coinciden con las manifestaciones clínicas encontradas en pacientes con xerostomía radioinducida reportados en las investigaciones realizadas por Fayle y Curzon,<sup>92</sup> Iwamoto,<sup>12</sup> Garg y Malo,<sup>118</sup> Shaw y



col.,<sup>60</sup> Andrews y Griffiths,<sup>79</sup> Sreebny,<sup>3</sup> Sreebny y col.,<sup>4</sup> Rotman y col.,<sup>59</sup> Mc Donald y col.,<sup>115</sup> Clifford.<sup>10</sup>

El análisis de nuestros resultados indica que el OHB es capaz de producir un incremento tanto en la tasa de flujo salival no estimulado ( $P < 0.009$ ), como en la tasa de flujo salival estimulado ( $P < 0.009$ ), así como también una reducción de los síntomas subjetivos y de las manifestaciones clínicas subsecuentes, ya que se observó mejoría en todos los pacientes en relación a la disfagia, disgeusia, disfonía, trastornos del sueño, glositis atrófica, eritema de las mucosas, queilitis angular, trismo y estomatitis aftosa recurrente. Estos resultados coinciden con los reportados por Fontanesi y col.,<sup>21</sup> quienes reportaron que 10 de los 11 pacientes estudiados respondieron favorablemente a esta terapia, evidenciando mejorías tanto subjetivas como objetivas. Es de hacer notar que en ese estudio estos investigadores observaron un pequeño incremento de las tasas de flujo salival en reposo y estimulado inmediatamente después del tratamiento con OHB, las cuales se incrementaron progresivamente en el transcurso de las 6 semanas siguientes. En un estudio clínico realizado por Liu y col.,<sup>9</sup> los autores evaluaron las tasas de flujo salival en pacientes entre 6 meses y 25 años después de haber recibido radioterapia en la región de cabeza y cuello, señalando como dato interesante que un paciente refirió una mejoría subjetiva del flujo salival luego de recibir OHB, indicado por presentar ORN de la

mandíbula; el paciente había recibido radioterapia 10 años antes del OHB y manifestaba una xerostomía severa.

Se pudo observar un incremento en la tasa de flujo salival no estimulado posterior a la OHB en 10 de los 14 pacientes, lo que constituye el 71,4 % del total de pacientes; los restantes 4 pacientes se mantuvieron igual, sin mostrar ningún flujo; también se observó que 11 de los 14 pacientes presentaron un incremento en los niveles del flujo salival estimulado, lo que constituye el 78,6 % del total de pacientes; los restantes 3 pacientes se mantuvieron igual, sin presencia de saliva cuantificable. Del grupo de pacientes que no presentó mejoría en cuanto al aumento de la tasa de flujo salival, se trató de determinar cuál podría ser la causa de esto y analizando las características del evento de radiación al cual fueron sometidos, no se observó que existieran factores comunes que justificaran esta falta de respuesta en relación a la dosis, a los campos utilizados, al tiempo de finalizada la radioterapia, edad, sexo y quimioterapia coadyuvante. Estos resultados pueden deberse a la posible disminución en la actividad masticatoria por dietas líquidas prolongadas o pérdida de la capacidad masticatoria, tal como lo señalan Sreebny,<sup>3</sup> Yeh y col.,<sup>124</sup> Seif,<sup>37</sup> en referencia a estudios previos tanto en seres humanos como en animales donde se demuestra que cuando disminuye la masticación, hay una atrofia de las glándulas salivales y una disminución en el flujo salival, por lo tanto consideramos que pueden ser factores contribuyentes a ser

considerados ante esta falta de respuesta al OHB en relación a la tasa de flujo salival. Sin embargo, todos refirieron sentir algún grado de mejoría en su sintomatología y en todos, excepto el paciente N°. 10, se observó una mejoría cualitativa en la función de las glándulas salivales evidenciada a través de la sialocintigrafía.

El efecto del OHB sobre la percepción subjetiva de la hipofunción de las glándulas salivales fue analizado a través de la aplicación de un cuestionario de auto evaluación, en escala numérica, de 8 preguntas relacionadas con el grado de incomodidad individual generado por la xerostomía radioinducida. Se pudo observar que los 14 pacientes refirieron un grado mayor de dificultad o incomodidad para hablar y tragar, así como en la resequedad de la boca, garganta, lengua y labios antes de la aplicación del OHB, y que esta percepción mejoró en todo el grupo después de la aplicación del OHB evidenciando una mejoría en todos los pacientes. Estos resultados coinciden con los reportados por Fontanesi y col.,<sup>21</sup> donde observaron que 10 de los 11 pacientes estudiados respondieron favorablemente a esta terapia, reportando mejorías subjetivas. Al analizar las tablas que comparan las manifestaciones subjetivas con la mejoría observada en los niveles de flujo salival, se determinó que definitivamente hay una concordancia que nos permite establecer que la evaluación subjetiva, por medio de este cuestionario, es válida al existir una relación entre ellas y los resultados obtenidos en una prueba objetiva como es la Sialometría. Esto es semejante a los

resultados obtenidos por Pai y col.,<sup>121</sup> quienes diseñaron un cuestionario de 8 preguntas en escala análogo visual para la evaluación subjetiva de la disfunción salival, estableciendo una concordancia válida en relación a cambios en las tasas de flujo salival. Asimismo coincide con lo reportado por Thomson y col.,<sup>120</sup> en cuanto a la aplicación de un cuestionario de escala numérica como un método válido para medir la severidad de los síntomas de xerostomía.

Por otro lado, la funcionalidad de las glándulas salivales medida a través de la scintigrafía nos indica que en los patrones de captación del Tecnecio 99 por las glándulas parótidas y submaxilares antes de la aplicación del OHB, se observó de una forma evidente la hipofunción de las glándulas salivales en el 100% de los pacientes estudiados y después de la OHB, 13 de los 14 pacientes mostraron definitivamente diferentes grados de mejoría en el patrón de captación final, los cuales van desde una mejoría leve de la función a una franca mejoría de la función. La evaluación de las glándulas salivales mediante este método no invasivo de diagnóstico funcional, ha sido utilizado con éxito en estudios previos realizados por MacDonald y col.,<sup>115</sup> Silvestre y Castillo,<sup>51</sup> y los de Field y col.,<sup>11</sup> entre otros. Sin embargo, a pesar de que esta prueba ha demostrado ser útil en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren, y puede ser considerado como un método objetivo, todavía no existen parámetros cuantitativos claramente establecidos para evaluar los grados de disfunción de las glándulas salivales, aun cuando actualmente se

realizan estudios muy confiables en esta área, como los de Shizukuishi y col.<sup>145</sup>.

En relación a los cambios histológicos antes de la terapia con OHB, se observó que las glándulas presentaban arquitectura glandular distorsionada, atrofia, inflamación, infiltración adiposa, fibrosis del tejido glandular, ductal y acinar, ausencia de células serosas y mucosas, así como dilatación de los conductos. Estos hallazgos coinciden con los señalados por Dreizen y col.<sup>116</sup>, Liu y col.<sup>9</sup>, y O'Connell.<sup>7</sup>

Es importante resaltar que, hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer trabajo de investigación en Venezuela que ha estudiado los cambios histológicos en las glándulas salivales labiales post-irradiadas. Sin embargo, se consideró que los hallazgos histopatológicos observados después del OHB no son lo suficientemente significativos como para concluir firmemente que esta terapia pudiera tener algún efecto en la morfología y fisiopatología de las glándulas estudiadas.

## VI. CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo la aplicación de una terapia de OHB a un grupo de pacientes que habían recibido radioterapia permitió observar una mejoría en las manifestaciones clínicas, así como un alivio objetivo y subjetivo de los signos y síntomas que se presentan con más frecuencia en los pacientes con xerostomía radioinducida.

2. Se encontró una correlación positiva entre la información registrada a través de los cuestionarios de autoevaluación y los hallazgos obtenidos en la sialometría, las manifestaciones clínicas y la sialocintigrafía.

3. El análisis de los resultados indica que el OHB es capaz de producir un incremento tanto en la tasa de flujo salival no estimulado como en la tasa de flujo salival estimulado, evaluado por medio de la sialometría.

4. La sialocintigrafía con Tecnecio 99 demostró ser un método objetivo, confiable, no invasivo y seguro para la evaluación del metabolismo funcional de las glándulas salivales. La terapia de

OHB produjo una mejoría en los patrones de captación final del radionucleido de los pacientes estudiados.

5. En relación a los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos, se evidenciaron cambios posteriores a la terapia con OHB, los cuales no se consideraron suficientemente significativos como para concluir que esta terapia pueda tener algún efecto en la morfología y fisiopatología de las glándulas estudiadas. Considerando que la realización de biopsia exploratoria de las glándulas salivales labiales representa un método invasivo, molesto y doloroso para los pacientes, así como un incremento considerable en los costos de la investigación, no pareciera estar justificada la realización de la misma.

## VII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda, para próximos estudios, contar con una muestra de mayor proporción, así como un período de seguimiento y control más extenso que permita determinar si los efectos del OHB se mantienen o varían en el tiempo.

2. Evaluar el tipo de dieta así como la capacidad masticatoria de los pacientes antes, durante y después de la aplicación de la terapia.

3. No incluir la biopsia de glándulas salivales menores por ser un método invasivo, doloroso y molesto para los pacientes sin proporcionar resultados significativos que lo justifiquen.

4. Realizar estudios que permitan darle valores cuantitativos a los resultados obtenidos en las sialocintigrafías, y que sirvan de criterio para evaluar objetivamente la funcionalidad y metabolismo de las glándulas salivales.



## VIII. REFERENCIAS

- 1) Nederfors T. Xerostomia and Hyposalivation. Adv Dent Res 2000 December; 14:48-56
- 2) González M.A. Precáncer y cáncer oral. Ediciones Avances Médico-Dentales, SL. Primera Edición. pp. 191-215. 2001
- 3) Sreebny L.M. Saliva in health and disease: an appraisal and update. International Dental Journal 2000; 50(3):140-161
- 4) Sreebny L.M., Zhu Wan-Xing, Schwartz S., Meek A.G. The Preparation of an Autologous Saliva for Use With Patients Under going Therapeutic Radiation for Head and Neck Cancer. J Oral Maxillofac Surg 1995; 53:131-139
- 5) Sreebny L.M., Valdini A. Xerostomia –a neglected symptom. Arch Inter Med 1987;147:1333-7
- 6) Mandel I.D. The role of saliva in maintaining oral homeostasis. Jada 1989; 119:298-304
- 7) O'Connell A.C. Natural History and Prevention of Radiation Injury. Adv Dent Res 2000 December; 14:57-61
- 8) Filippi A. Complicaciones tras la extracción dental en el hueso maxilar irradiado. Quintessence 1996; 9. No 2. 45:37-40
- 9) Liu R.P., Fleming T.J., Toith B.B., Keene H.J. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990 December; 70(6):724-729

- 10) Clifford Chao, K.S. Protection of Salivary Function by Intensity-Modulated Radiation Therapy in Patients With Head and Neck Cancer. *Seminars in Radiation Oncology* 2002 January; 12:1(1) 20-25
- 11) Field E.A., Longman L.P., Bucknall R., Kaye S.B., Higham S.M., Edgar W.M. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1997; 35:96-103
- 12) Iwamoto R.R., A Nursing Perspective on Radiation-Induced Xerostomia. *Oncology* 1996; 10:(3 suppl)
- 13) Levine M.J., Aguirre A., Hatton M.N., Tabak L.A. Salivary gland dysfunction. *J Dent Res* 1987 February; 66 (Spec Iss):693-698
- 14) Maxymiw W., Wood R.E., Liu F.F. Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen. *Oral Surg Oral med Oral Pathol* 1991; 72:270-4
- 15) Hutton J.M., Williams M. An investigation of psychological distress in patients who have been treated for head and neck cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2001; 39:333-339
- 16) Terrell J.E. Quality of life assessment in head and neck cancer patients. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1999 August 13:4; 849-865
- 17) Woods G, Liggins S : Does hyperbaric oxygen have a role in the management of osteoradionecrosis? *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1992; 30: 412 -15.
- 18) Thorn J.J., Kallehave F., Westergaard P., Hansen E. H., Gottrup F. The Effect of Hyperbaric Oxygen on Irradiated Oral Tissues: Transmucosal Oxygen Tension Measurements. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55:1103-1107

- 19) Jacobs Ch.D., Van Der Pas M. A Multicenter Maintenance Study of Oral Pilocarpine Tablets for Radiation-Induced Xerostomia. *Oncology* 1996,10 Supplement: 16-20
- 20) Wright W.E. Management of oral sequelae. *J Dent Res.* 1987 February. 66: 699-702
- 21) Fontanesi J., Golden E., Cianci P. Hyperbaric Oxygen Therapy Can Reverse Radiation-Induced Xerostomia. *Journa of Hyperbaric Medicine.* 1991; 6 (3):215-221
- 22) FDI Working Group 10, Core. Saliva: Its role in health and disease. *Int. Dent. J.* 1992; 42 (4Suppl):287-304
- 23) Gartner L., Hiatt J.L. Texto Atlas de Histología. 2ª edición W.B. Saunders Company 2002: 107-125
- 24) Gómez de Ferraris M.E., Campos Muñoz A. Glándulas Salivales en Histología y Embriología Bucodental. Editorial Médica Panamericana S.A. 2ª edición: 2003;153-187
- 25) Leeson-Leeson. Texto Atlas de Histología. Interamericana Mc. Graw-Hill 1ª edición: 1990; 412-417
- 26) Giglio M.J., Nicolosi L.N. Semiología en la práctica de la Odontología. Edit. McGraw-Hill Interamericana. 2000; 41-55.
- 27) Finn Geneser. Histología sobre bases biomoleculares. Editorial Médica Panamericana S.A. 3ª edición: 2000;472-475
- 28) Vera F. Estructura histológica de la cavidad oral en Bagán Sebastián J.V., Ceballos Salobreña A., Bermejo Fenoll A., Aguirre Urizar J.M., Peñarrocha Diago M. *Medicina Oral.* Masson S.A. 1ª edición. 1995: 3-9.
- 29) Grispan David. Enfermedades de la boca. Edit. Mundi. Tomo II. pp. 1450-1458. 1977

- 30) Bagán, J.V., Ceballos, A. , Bermejo, A., Aguirre, J.M., Peñarrocha M. Medicina Oral. Edit. Masson S.A. 1995
- 31) Sander O., García M. *Trastornos del sistema nervioso que afectan el área bucal y maxilofacial.* Actualidades médico odontológicas latinoamericanas, C.A. 1ª edición. 1996
- 32) Baum B.J. Neurotransmitter Control of Secretion. J Dent Res 1987 February. 66: 628-632
- 33) Stephens L.C., Ang K.K. Is substance P a mediator of radiation sialoadenitis? Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1995; 33 (2): 529-530
- 34) Lenander-Lumikari M., Loimaranta V. Saliva and Dental Caries. Adv Dent Res 2000 December; 14:40-47
- 35) Ghezzi E.M., Lange L.A., Ship J.A. Determination of Variation of Stimulated Salivary Flow Rates. J Dent Res 2000; 79(11):1874-1878
- 36) Young W., Khan F., Brandt R., Savage N., Razek A.A., Huang Q. Syndromes with salivary dysfunction predispose to tooth wear: Case reports of congenital dysfunction of major salivary glands, Prader-Willi, congenital rubella, and Sjogren's syndromes. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 2001 July; 92(1): 38-48
- 37) Seif T. Saliva: Su rol en salud y enfermedad En: Cariología. Edit. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana C.A. Primera Edición. pp. 218- 237. 1997.
- 38) Rayment S.A., Liu B., Offner G.D., Oppenheim F.G., Troxler R.F. Immunoquantification of Human Salivary Mucins MG1 and MG2 in Stimulated Whole Saliva: Factors Influencing Mucin Levels. J Dent Res 2000; 79(10):1765-1772

- 39) Schubert M.M., Izutsu K.T. Iatrogenic Causes of Salivary Gland Dysfunction. J Dents Res 1987; 66 (Spec Iss):680-688
- 40) Bullón Fernández P., Martínez-Sahuquillo Á. Fisiopatología de las glándulas salivales en Bagán Sebastián J.V., Ceballos Salobreña A., Bermejo Fenoll A., Aguirre Urizar J.M., Peñarrocha Diago M. *Medicina Oral*. Masson S.A. 1ª edición. 1995:257-260.
- 41) Bretz W.A., Loesche W.J., Chen Y.M, Schork M.A., Domínguez B.L., Grossman N. Minor salivary gland secretion in the elderly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:696-701
- 42) Kagami H., Hiramatsu Y., Hishida S., Okazaki Y., Horie K., Oda Y. "et al." Salivary Growth Factors in health and Disease. *Adv Dent Res* 2000 December; 14:99-102
- 43) Battellino L.J. Factores salivales de defensa no inmunoglobulínicos. Artículo de Revisión Bibliográfica. *Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba* 1995-1996-1997 Enero-Diciembre; 23-24-25:43-59
- 44) Rudney J.D. Saliva and Dental Plaque. *Adv Dent Res* 2000 December; 14:29-39
- 45) Lendenmann U., Grogan J., Oppenheim F.G. Saliva and Dental Pellicle-A Review. *Adv Dent Res* 2000 December; 14:22-28
- 46) Perrone M. Placa dental y microbiología de la caries dental en Seift T. *Cariología, prevención, diagnóstico y tratamiento contemporáneo de la caries dental*. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericanas, C.A. 1ª edición, 1997: 35-55.
- 47) Schwarz W.H. The Rheology of Saliva. *J Dent Res* 1987 February; 66 (Spec Iss):660-664

- 48) Matinez J.R. Ion Transport and water Movement. J Dents Res 1987 February; 66 (Spec Iss): 638-647
- 49) Edgar W.M., O' Mullane D.M. Saliva and Dental health. British Dental Journal 1996; 2:28-49
- 50) Silvestre Donat F.J. Técnicas diagnósticas de las glándulas salivales. En Bagán Sebastián J.V., Ceballos Salobreña A., Bermejo Fenoll A., Aguirre Urizar J.M., Peñarrocha Diago M. *Medicina Oral*. Masson S.A. 1ª edición. 1995:265-277.
- 51) Silvestre Donat F.J. Alteraciones de la secreción de las glándulas salivales. En Bagán Sebastián J.V., Ceballos Salobreña A., Bermejo Fenoll A., Aguirre Urizar J.M., Peñarrocha Diago M. *Medicina Oral*. Masson S.A. 1ª edición. 1995:280-285.
- 52) Izutsu K.T., Schubert M.M., Truelove E.L., Johnson D.E. Use of human minor salivary glands in basic and applied secretion research. J Dents Res 1987 February; 66 (Spec Iss): 654-659
- 53) Linch M., Brigtmán V., Greenberg M. *Medicina bucal de Burket*. Edit. McGraw-Hill Interamericana. Novena edición. 1996; 203-234.
- 54) Kwon P.H., Lanskin D.M. Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades de las Glándulas Salivales. En: Manual Clínico de Cirugía Oral y Maxilofacial. Edit. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana C.A. Tercera Edición. 2003; 393- 406. 2003
- 55) Hall E. H. Imágenes: Aplicaciones practicas de las técnicas de imágenes avanzadas en Sapp F., Eversol L., Wysocki George P. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Harcourt. Brace de España S.A. 1998; 773-786
- 56) Harrison L, Fass D: Radioterapia para el cáncer bucal. *Clin. Odont. Norteamérica*. 1990; 34:197.

- 57) Bjordal K., Kaasa S., Mastekaasa A. Quality of life in patients treated for head and neck cancer: a follow-up study 7 to 11 years after radiotherapy. *I.J. Radiation Oncology Biology. Physics* 1994; 28(4):847-856
- 58) Bruins H, Jully D, Koole R: Preradiation Dental Extraction Decisions in Patients with Head and Neck Cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88: 406-12.
- 59) Rotman M., McDonald, Wasserman T. Supportive Care and Quality of Life in Radiation Oncology en Principals and Practice of Radiation Oncology. C.A. Perez and L.W. Brady. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1997, 3a edición: 2243-2256
- 60) Shaw M.J., Kumar D.K., Duggal M., Fiske J., Kinsella T., Nisbet T. Oral management of patients following oncology treatment: literature review. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2000, 38:519-524
- 61) Meraw S, Reeve C: Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiación therapy. *J. American Dental Association* 1998 Feb 129 (2): 201-5.
- 62) Capizzi R.I. Principios del tratamiento del cáncer en Stein J.H. *Medicina Interna.* 2ª edición 1987
- 63) Llewelyn J., Mitchell R. Survival of patients who needed salvage surgery for recurrence after radiotherapy for oral carcinoma. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1997; 35: 424-428
- 65) Rosenberg S.W. Atención bucal de los pacientes bajo quimioterapia. *Clin Odont. Norteamérica* 1990; 34: 227-235
- 66) Epstein J, Wong F, Stevenson-Moore P: Osteoradionecrosis: Clinical Experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 45:104.

- 67) Marx R.E., Johnson R.P. Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Endodontics and Dental Radiology 1987 October; 64(4): 379-390
- 68) Withers H.R., McBride W.H. Biologic Basis of Radiation Therapy en Principals and Practice of Radiation Oncology. C.A. Perez and L.W. Brady. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia 1997; 3a edición: 79-109
- 69) Fleming T: Cambios y tratamiento en los tejidos bucales por la radiación oncológica. Clin.Odont. Norteamérica. 1990;34: 213.
- 70) Kindwall E., Whelan H. Hyperbaric Medicine Practice. ERdit. Best Publishing Company. Segunda Edición. pp. 1999
- 71) Fleming T.J. Cambios y tratamiento en los tejidos bucales por la radiación oncológica. Clin Odont. Norteamérica 1990; 34: 213- 225
- 72) Cotran R.S., Kumar V., Collins T. Patología estructural y funcional de Robbins McGraw-Hill Interamericana 2000; 6ª edición
- 73) Marx R., Ames J.R: The use of hyperbaric oxigen therapy in bony reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. J Oral Maxillofac Surg. 1982; 40:412.
- 74) Marx R.E. Mandibular Reconstruction. J Oral Maxilofac Surg 1993; 51:466-479
- 75) Regezi JA, Sciubba J. "Patología Bucal". 2da edición. Editorial Interamericana. 1995; 596-599.
- 76) Nicolievsky E, Suárez M, Calleja I: Consideraciones especiales en el paciente odontológico después de recibir radioterapia en la región de cabeza y cuello. Revista Asociación Dental Mexicana. LI 1994;1:273.



- 77) Myers Ram., Marx R.E: Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. NCI monogr. 1990; 151-157
- 78) Vudiniabola S., Pironet, Williamson J., Goss A.N. Hyperbaric oxygen in the prevention of ORN of the jaws. Australian Dental Journal 1999; 44(4) 9:243-247
- 79) Andrews N., Griffiths. Dental complications of head and neck radiotherapy: Part 2. Australian Dental Journal 2001; 46(3):174-182
- 80) Soares H.A., Marcucci G. Osteorradionecrose: Avaliacão dos fatores de risco, Rev Odontol Univ Sao Paulo, 1996 jan/mar; 10(1):9-14
- 81) Silverman S. Medical management update. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology 1999 August; 88(2):122-126
- 82) Cutando Soriano A., Silvestre Donat F.J. Criterios terapéuticos ante las alteraciones orales en el paciente irradiado. Oris, 1994 Julio-Septiembre; 3: 71-74
- 83) Sapp F., Eversol L., Wysocki George P. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Harcourt. Brace de España S.A. 1998.
- 84) López Jornet P. Compolicaciones orales de la radioterapia cervicofacial; manejo clínico. Oris 1993 Mayo-Junio; 2:39-41
- 85) Anne P.R., Curran W.J. Jr. A Phase II Trial of Subcutaneous Amifostine and Radiation Therapy in Patients With Head and neck Cancer. Seminars in Radiation Oncology 2002 January; 12 (1 Suppl):18-19
- 86) Shrout MK: Managing Patients Undergoing Radiation. JADA 1991;5:69-72.

- 87) Larsen P.E. Placement of Dental Implants in the Irradiated Mandible: A protocol Involving Adjunctive Hyperbaric Oxygen. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55: 967-971
- 88) Spijkervet FKL, Saene HKF, JJM, Panders AK, Vermey A.: Mucositis prevention by selective elimination of oral flora in irradiated head and neck cancer patients. J Oral Pathol Med. 1990; 19: 486.
- 89) Marciani R., Ownby H.E. Treating Patients before and after Irradiation. Jada 1992 february; 108-102: 1-8
- 90) Hejna M., Brodowicz T., Zielinski C.C. Local Use of GM-CSF for Severe Mucositis. European Journal of Cancer 1999, 35(3Suppl):S14-S17
- 91) Marunick M.T., Roumanas E.D. Functional criteria for mandibular implant placement post resection and reconstruction for cancer. The J Prosthet Dent 1999 July; 82: 107-113
- 92) Fayle S, Curzon M: Oral Complications in Pediatric Oncology Patients. Pediatric Dent 1991;13: 289-295.
- 93) Maier A., Gaggl A., Klemen H., Santler G., Anegg U., Fell B "et al." Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2000; 38:173-176
- 94) Lambert P.M., Intriere N., Eichstaedt R. Management of Dental Extractions in Irradiated Jaws: A Protocol With Hyperbaric Oxygen Therapy. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55:268-274
- 95) Aalto Y., Forsgren S., Kjörrell U., Franzen L., Gustafsson H., Henriksson R. Time- and dose-related changes in the expression of substance P in salivary glands in response to fractionated irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1995; 33(2): 297-305

- 96) Joyston-Bechal S. Prevention of dental diseases following radiotherapy and chemotherapy. *International Dental Journal* 1992; 42:47-53
- 97) Kielbassa A.M. In situ induced demineralization in irradiated and non-irradiated human dentin. *Eur J Oral Sci* 2000; 108: 214-221
- 98) García-Pola M. J., González M. El paciente irradiado en odontoestomatología en Bagán Sebastián J.V., Ceballos Salobreña A., Bermejo Fenoll A., Aguirre Urizar J.M., Peñarrocha Diago M. *Medicina Oral*. Masson S.A. 1ª edición. 1995: 654-660.
- 99) Martins M, Lauria L: Osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55:544.
- 100) Marx R 1983 : Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg*; 41:283.
- 101) Marx R.: A new concept in the treatment of Osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg*1983; 41:351.
- 102) Sánchez K : Radioterapia, osteoradionecrosis de los maxilares, oxígeno hiperbárico. UCV Fac. de Odont. 1995.
- 103) Medina A., González M: Protocolo de Tratamiento de Cirugía Bucal para Pacientes Irradiados en Cabeza y Cuello. *Acta Odontológica Venezolana*35(2): 77-81, 1997
- 104) Noevius EB, Lind MG, Lind FG: Hyperbaric oxygen therapy for wound complications after surgery in the irradiated head and neck: a review of the literature and report of 15 consecutive patients. *Head & Neck* 1997; 19:315-322.

- 105) Tong AC, Leung AC, Cheng JC, Sham J: Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following extractions in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. Aust Dent J 1999;44(3):187-94.
- 106) Costantino P.D., Friedman C.D., Steinberg M.J. Irradiated bone and its management. Otolaryngol Clin North Am 1995; 28(5): 1021-1038
- 107) Hassanein K.A.-A.M., Musgrove B.T., Bradbury E. Functional status of patients with oral cancer and its relation to style of coping, social support and psychological status. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2001; 39:340-345
- 108) Anderson M.W., Izutsu K.T., Rice J.C. Parotid gland pathophysiology after mixed Gamma and neutron irradiation of cancer patients. Oral Surg. 1981; 5:495-500
- 109) Cutando Soriano A., Silvestre-Donat F.J. Complicaciones en pacientes con tumores de cabeza y cuello. Medicina Oral 1998; 3: 136-47
- 110) Epstein J.B., Mc Bride B.C., Stevenson-More P., Spinelli J. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* species in patients treated with radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71:172-8
- 111) Fox P.C. Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance J Dent Res 1987 February; 689-692
- 112) Fox P.C., Ven P. F., Sonies B.C., Weiffenbach J.M., Baum B.J. Xerostomia:evaluation of a symptom with increasing significance. Jada 1985 april; 110:519

- 113) Pajukoki H., Meurman J.H., Halonen P., Sulkava R. Prevalence of subjective dry mouth and burning mouth in hospitalized elderly patients and outpatients in relation to saliva, medication, and systemic diseases. *Oral Surg oral Med Oral Pathol Endod* 2001; 92:641-9
- 114) Nagler R.A., Laufer D. Protection against irradiation-induced damage to salivary glands by adrenergic agonist administration. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1998; 40(2):477-481
- 115) McDonald S., Meyerowitz C., Smudzin T., Rubin P. Preliminary results of a pilot study using WR-2721 before fractionated irradiation of the head and neck to reduce salivary gland dysfunction. *Int. J. radiation Oncology Biol. Phys.* 1994; 29(4): 747-754
- 116) Dreizen S., Brown L.R., Handler S., Levy B.M. radiation induced xerostomia in cancer patients. *Effect on salivary and Serum Electrolytes.* *Cancer* 1976; 38:273-278
- 117) Garg A.K., Kish E.R. Xerostomia: Recognition and Management of Hypofunction of the Salivary Glands. *Compendium* 1995 June; 16(6):574-583
- 118) Garg A.K., Malo M. Manifestations and treatment of xerostomia and associated oral effects secondary to head and neck radiation therapy. *Jada* 1997 August; 128:1128-1133
- 119) Cacchillo D., Barker G.J., Barker B.F. Late effects of head and neck radiation therapy and patient/dentist compliance with recommended dental care. *Special Care Dentistry* 1993;13:159
- 120) Thomson W.M., Williams S.M. Further testing of the xerostomia inventory. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89:46-50

- 121) Pai S., Gheszzi E.M., Ship J.A., Mich A.A.Hill Ch. Development of a Visual Analogue Scale questionnaire for subjective assessment of salivary dysfunction. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91:311-316
- 122) Grisius M.M. Salivary gland dysfunction: A review of systemic therapies. Radiol Endod 2001 August; 92(2):156-62
- 123) Dawidson I., Blom M., Lundeberg T., Angmar-Mansson E.B. The influence of acupuncture on salivary flow rates in healthy subjects. Journal of Oral Rehabilitation 1997; 24: 204-208
- 124) Yeh C.K., Johnson D.A., Dodds M.W.J., Sakai S., Rugh J.D., Hatch J.P. association of Salivary Flow Rates with Maximal Bite Force. J Dents Res 2000; 79(8):1560-1565
- 125) Jain K. K. Textbook of hyperbaric medicine. American College of Hyperbaric Medicine. Hogrefe & Huber Publishers Inc. Toronto 1990
- 126) Neubauer R., Walker M. Hyperbaric Oxygen Therapy. Edit. Avery. pp. 93- 106. 1998
- 127) Sharkey L.S. Current indications for hyperbaric oxygen therapy. ADF Health 2000; 1:64-72
- 128) Grim P, Gottlieb L, Boddie A, Batson E.:Hyperbaric oxygen therapy. J American Med Association. 1990;16: 221.
- 129) Ramaswami R. A., Lo W.K. Use of hyperbaric oxygen therapy in Hong Kong. HKMJ 2000; 6 (1): 108-112

- 130) Keller E.E: Placement of dental implants in the irradiated mandible: A protocol without adjunctive hyperbaric oxygen. J Oral Maxillofac Surg. 1997; 55:972.
- 131) David L.A., Sandor G.K.B., Evans A.W., Brown D.H. Hyperbaric Oxygen Therapy and Mandibular Osteoradionecrosis: A Retrospective Study and Analysis of Treatment Outcomes. Journal of the Canadian Dental Association 2001 July-August; 67(7): 384-399
- 132) Chavez J.A., Adkinson C.D. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. J Oral Maxillofac Surg 2001; 9: 518-522
- 133) Foster J: Hyperbaric oxigentherapy : Contraindications and Complications. J Oral Maxillofac Surg.1992; 50:1081.
- 134) Granström G.: Tumor recurrence and development of new head and neck cancers after HBO treatment: a prospective clinical study. Twelfth International Congress on Hyperbaric Medicine, Milano, Italy; Edit. Best Publishing Company. 1996; 78-94
- 135) Granström G., Tjellström A, Branemark P: Osseointegrated Implants in Irradiated Bone: a Case Controlled Study Using Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy. J Oral Maxillofac Surg 57:493-499, 1999.
- 136) Niimi A, Veda M, Keneda T: Maxillary Obturator Supported by Osseointegrated Implants Placed in Irradiated Bone. J Maxillofac Surg 1993; 51:804-809.
- 137) Arcuri M.R., Fridrich K.L., Funk G.F., Tabor M.W., La Velle W.E.. Titanium osseointegrated implants combined with hyperbaric oxygen therapy in previously irradiated mandibles. J Prosthet Dent 1997; 77:177-83
- 138) Larsen P.E. Placement of Dental Implants in the Irradiated Mandible: a Protocol Involving Adjunctive Hyperbaric Oxygen. J Oral Maxillofac Surg 1997; 55:967-971

- 139) Larsen P, Stroncsek M, Beck M, Rohrer M:Osteointegration of Implants in Radietec Bone With and Without Adjuntive Hyperbaric Oxygen. *Jornal Maxillofac Surg* 1993;51:280-287.
- 140 ) Hernández R., Fernández C., Baptista P. Metodología de la investigación. 2° edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.AMexico D.F. 2000
- 141) Arias, F. El proyecto de Investigación: Guía para su elaboración. 3° edición Episteme. Caracas; 1999.
- 142) Marks J. F., Davis C.C., Gottsman V.L., Purdi J.E., Lee F. The effects of radiation on parotid salivary funtion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 1013-9.
- 143) Teknos T.N., Myers L.L. Surgical reconstruction after chemotherapy or radiation. Problems and solutions. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999 August; 13(4):679-687
- 143) Bergdahl M., Bergdahl J. Low Unstimulated Salivary Flow and Subjective Oral Dryness: Association with Medication Anxiety, Depression, and Stress. *J Dent Res* 2000; 79(9): 1652-1658
- 144) Woo S., Schacterle R., Komaroff A., Gallagher G. Salivary gland changes in chronic fatigue syndrome: A case-controlled preliminary histologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90:82-7
- 145) Shizukuishi K., Nagaoka S., Kinno Y., Saito M., Takahashi N.,Kawamoto M. et al. Scoring analysis of salivary gland scintigraphy in patients with Sjögren`s syndrome. *Annals oj Nuclear Medicine*, 2003;17(8):627-631



## **IX. ANEXOS**

## HISTORIA CLÍNICA DE INGRESO

FECHA \_\_\_\_\_

N° \_\_\_\_\_

### DATOS PERSONALES

APELLIDOS \_\_\_\_\_ NOMBRES \_\_\_\_\_  
C.I. \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ PROCEDENCIA \_\_\_\_\_  
AFINIDAD ÉTNICA \_\_\_\_\_ EDO. CIVIL \_\_\_\_\_  
OCUPACIÓN \_\_\_\_\_ RELIGIÓN \_\_\_\_\_  
DOMICILIO \_\_\_\_\_

MOTIVO DE CONSULTA \_\_\_\_\_

ENFERMEDAD ACTUAL \_\_\_\_\_

### ANAMNESIS

¿Ha sido examinado por su médico el último año? \_\_\_\_\_  
¿Está bajo tratamiento médico? \_\_\_\_\_  
¿Toma algún medicamento? \_\_\_\_\_  
¿Conoce Ud. su tensión arterial? \_\_\_\_\_  
¿Ha experimentado reacción ante el anestésico dental? \_\_\_\_\_  
¿Sangra mucho tiempo cuando se corta? \_\_\_\_\_  
¿Le han realizado tratamiento quirúrgico? \_\_\_\_\_  
¿Ha perdido peso sin hacer dieta? \_\_\_\_\_  
¿Ha estado hospitalizado? \_\_\_\_\_  
¿Le han realizado alguna transfusión? \_\_\_\_\_  
¿Es alérgico a algún medicamento o alimento? \_\_\_\_\_  
¿Siente resequedad en las mucosas y/o en la piel? \_\_\_\_\_  
¿Ha padecido de convulsiones o desmayos? \_\_\_\_\_  
¿Sufre de sangramiento nasal? \_\_\_\_\_  
¿Se cansa fácilmente? \_\_\_\_\_  
¿Le aparece moretones con facilidad? \_\_\_\_\_  
¿Sufre dolores de cabeza o en el pecho frecuentemente? \_\_\_\_\_  
¿Orina más de seis veces al día? \_\_\_\_\_  
¿Tiene dificultad para tragar? \_\_\_\_\_  
¿Está siempre sediento? \_\_\_\_\_  
¿Vomita con frecuencia? \_\_\_\_\_  
¿Considera su flujo salival normal o ha disminuido? \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES PERSONALES

DIABETES ( ) HIPERTENSIÓN ( ) TUBERCULOSIS ( ) SANGUÍNEAS ( ) ASMA ( )  
CARDÍOVASCULARES ( ) HEPATITIS ( ) E.T.S ( ) SINUSITIS ( ) CANCER ( ) ALÉRGICAS ( )  
ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_

### MUJERES

EMBARAZO ( ) MENOPAUSIA ( ) ANTICONCEPTIVOS ( )

### HÁBITOS

FUMAR ( ) ONICOFAGIA ( ) QUEILOFAGIA ( ) RESPIRACIÓN BUCAL ( ) DEGLUCIÓN  
ATÍPICA ( ) APRETAMIENTO DENTARIO ( ) ABRIR OBJETOS CON LOS DIENTES ( )  
ALCOHOL ( ) DROGAS ( ) DULCES ( ) CÍTRICOS ( )

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

DIABETES ( ) HIPERTENSIÓN ( ) TUBERCULOSIS ( ) SANGUÍNEAS ( ) ASMA ( )  
CARDÍOVASCULARES ( ) HEPATITIS ( ) E.T.S ( ) SINUSITIS ( ) CANCER ( ) ALÉRGICAS ( )  
ESPECIFIQUE \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

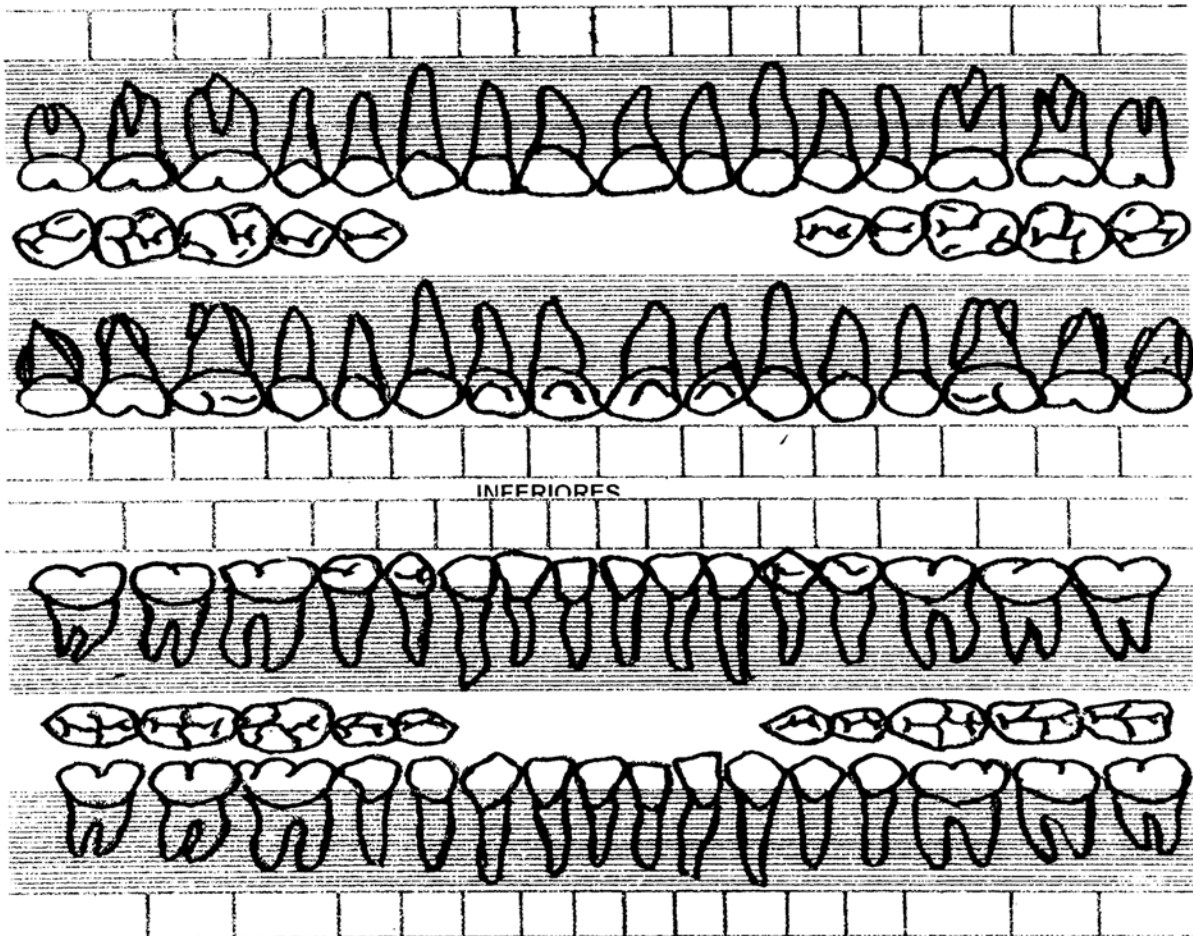
**EXAMEN CLÍNICO EXTRABUCAL**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**EXAMEN CLÍNICO INTRABUCAL**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**PERIODONTODIAGRAMA**



FLUJO SALIVAL ESTIMULADO \_\_\_\_\_ FLUJO SALIVAL NO ESTIMULADO \_\_\_\_\_ HORA \_\_\_\_\_  
PH SALIVAL \_\_\_\_\_  
DIAGNÓSTICO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## **SOLICITUD DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Yo \_\_\_\_\_ C.I N° \_\_\_\_\_

Al firmar este documento doy mi consentimiento voluntario a participar en un proyecto de investigación científico de tipo experimental, con el objeto de evaluar la eficacia del Oxígeno Hipérbarico (Oxígeno a Presión) en el tratamiento de la Xerostomía (Falta de Saliva) posterior al uso de radioterapia en la región de Cabeza y Cuello. Doy fe de haber sido informado por mi médico sobre los beneficios y reacciones adversas de los medicamentos usados en el estudio. Se me ha garantizado la confidencialidad de los datos obtenidos de mi historia médica y que los mismos no serán usados para otro fin que no sea esta investigación.

Las reacciones adversas y los efectos secundarios que puedan presentarse durante este estudio y que sean debidas al mismo, serán controladas al máximo, debido a la extrema vigilancia y al manejo de las mismas por parte del investigador.

Se me ha participado que este estudio proporcionará beneficios importantes aportando una mejor calidad de vida para los pacientes, que como yo requieren de la aplicación de radioterapia.

7

Firma Investigador:  
C.I.N°.

Firma Paciente:  
C.I.N°.

Firma Testigo:  
C.I.N°.

Firma del Oncólogo Tratante  
C.I.N°.

# CENTRO DE ESPECIALIDADES ODONTOLÓGICAS DE LA ARMADA

## Cuestionario de auto evaluación de su función salival

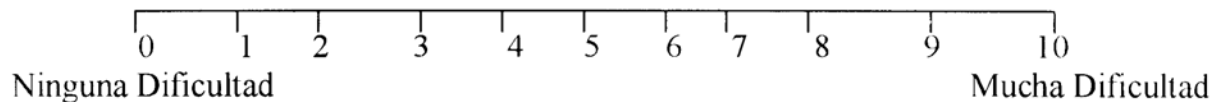
Nombres y Apellidos del Paciente: \_\_\_\_\_

Numero de Historia Clínica: \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

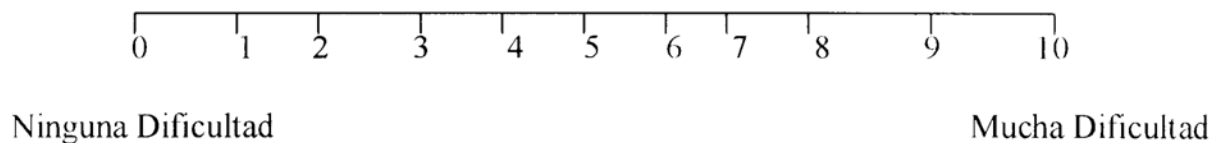
### Instrucciones:

1. El paciente suministrará información mediante el uso de escala numérica en cuanto a la calidad de la molestia relacionada con la resequeidad bucal y/o cantidad de saliva y sus características temporales, su ubicación y su intensidad o severidad.
2. La escala numérica utiliza una cuantificación del 0 al 10, en la que el valor 0 corresponde a la ausencia de molestia, el 5 equivale al molestia moderada y el 10 a la peor molestia posible.
3. El paciente puede informar a cerca de los factores que agravan o mitigan la molestia.

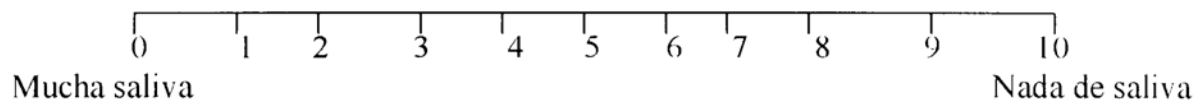
1. Grado de dificultad que Ud. percibe al hablar, en relación a su resequeidad bucal.



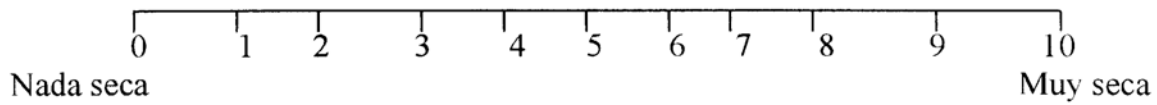
2. Grado de dificultad que Ud. siente al tragar en relación a resequeidad bucal.



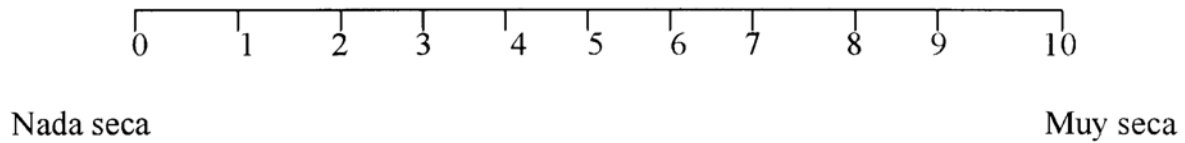
3. Calcule la cantidad de saliva que hay en su boca.



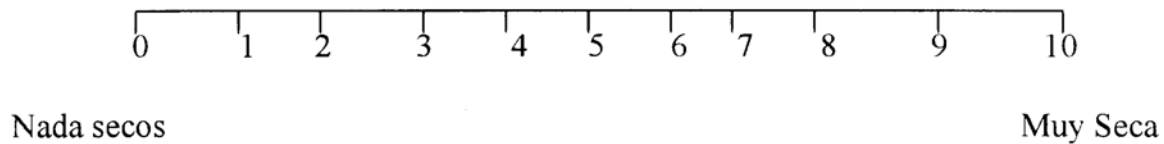
4. calcule el grado de resequedad de su boca.



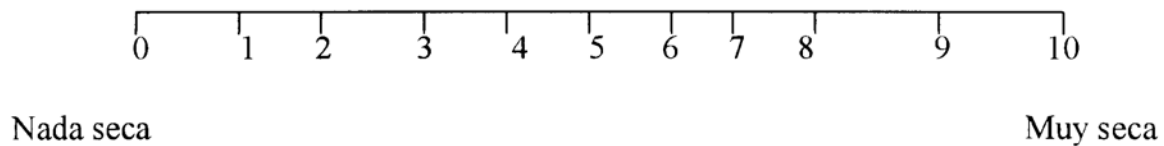
5. Calcule el grado de resequedad de su garganta.



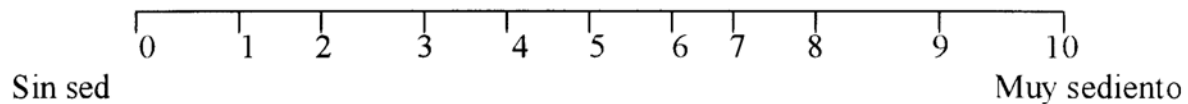
6. Calcule el grado de resequedad de sus labios.



7. Calcule el grado de resequedad de su lengua.



8. Calcule el nivel de su sed.



OBSERVACIONES:

---

---

---

---

---

Firma