

COMPLICACIONES ORALES DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

J. Ferre Jorge *
P. Genestra Villalonga **

Ferre Jorge, J.; Genestra Villalonga, P.: Complicaciones orales de la quimioterapia antineoplásica. *Avances en Odontoestomatología*. 1995,11: 741-748.

RESUMEN

Las complicaciones orales debidas a la quimioterapia antineoplásica pueden disminuir de forma importante el éxito terapéutico, así como la calidad de vida y la supervivencia de los paciente. En el presente trabajo describimos las principales complicaciones (mucositis, xerostomía, infecciones y hemorragia), así como las medidas adecuadas para su prevención y tratamiento, haciendo referencia a las pautas que debe seguir el odontólogo para higienizar el medio oral, realizar un correcto manejo estomatológico de estos pacientes y prevenir secuelas como la caries.

Palabras clave: Quimioterapia. Complicaciones orales.

SUMMARY

The oral toxicity of antineoplastic chemotherapy can decrease in big terms the therapeutic success, and also the quality of patients life and their survival. In this work we describe the principal complications (mucositis, xerostomia, infections and hemorrhage) and the actions to do for their prevention and treatment. We refer a guide for the dentist to clean up the oral ambiente, to do a correct stomatologic working to these patients and to prevent long term effects like caries.

Key Words: Oral toxicity. Chemotherapy.

Aceptado para publicación: Julio 1994.

* Profesor Asociado de Medicina Bucal. Facultad de Odontología.
Universidad de Barcelona.

** Licenciada en Odontología. Postgrado en la Facultad de Odontología.
Universidad de Barcelona.

INTRODUCCION

Las enfermedades neoplásicas malignas representan una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad; desafortunadamente la frecuencia de estas enfermedades no está disminuyendo, sino que, al contrario, algunas de ellas van en aumento. Esto se debe a dos factores: el aumento de procesos industriales

y productos químicos que son capaces de producir noxas celulares inductoras de carcinogénesis, y por otra parte, el progresivo envejecimiento de la población que, a su vez, produce una mayor incidencia y prevalencia de cánceres en el conjunto de las enfermedades. (1)

Más de un millón de personas en los Estados Unidos desarrollaron

cáncer durante 1989, de los cuales 27.000 eran de orofaríngeo. (2)

En España, entre 1985 y 1989 fallecieron 7.143 varones y 1.306 mujeres a causa de cáncer orofaríngeo, lo que representa un incremento en la tasa de mortalidad durante el período 1954-89, del 160,1 % en varones y del 80,4 % en mujeres. Es lamentable que la mortalidad por cáncer orofaríngeo, en el que tabaco y alcohol son demostrados agentes patogénicos, aumente todavía en España, particularmente en edades jóvenes. (3)

Afortunadamente se realizan importantes progresos en el diagnóstico precoz, tratamiento y rehabilitación de estos pacientes. La creación de comités oncológicos en los que se planifica la mejor combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia, multiplica la eficacia de estas armas tradicionales junto al desarrollo de nuevos tratamientos experimentales, como los moduladores de respuesta biológica.

El médico estomatólogo o el odontólogo pueden y deben jugar un papel importante en la prevención, identificación y tratamiento de las complicaciones orales de estas poderosas armas terapéuticas.

Estas complicaciones orales pueden condicionar extraordinariamente la calidad de vida del paciente y la posibilidad de continuar administrando el protocolo terapéutico indicado, con perjuicio del pronóstico del paciente y del

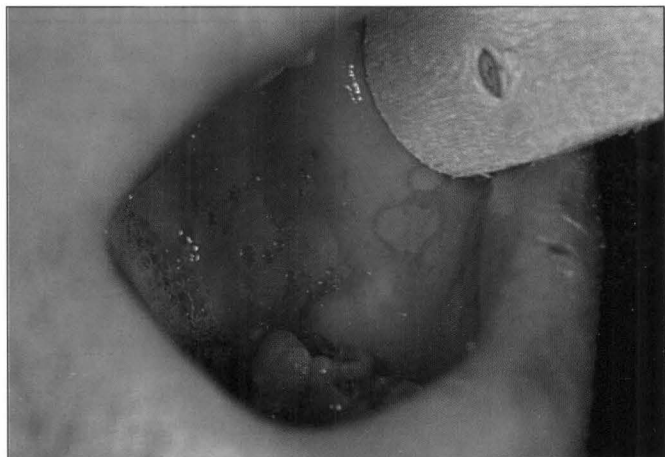


Figura 1. Úlceras en mucositis avanzada.

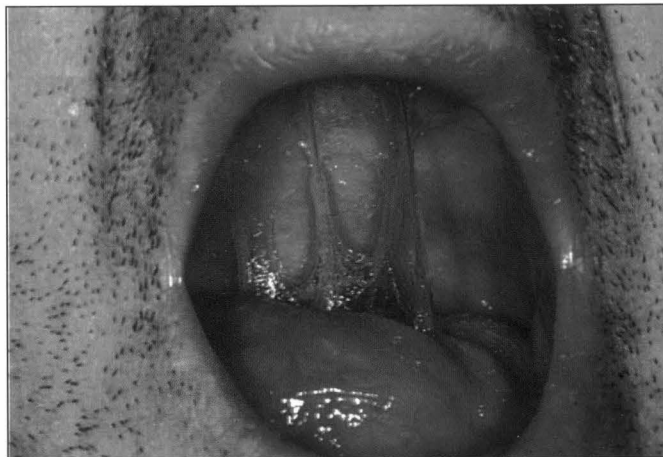


Figura 2. Filancia de la saliva en xerostomía.

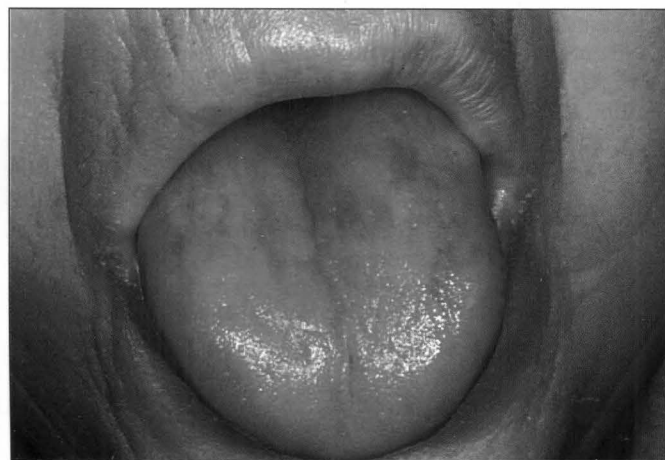


Figura 3. Queilitis angular y lengua depapilada en xerostomía.

exacto conocimiento de la verdadera utilidad de dicho protocolo, que, en ocasiones, forma parte de estudios multicéntricos. De hecho, muchas de las diferencias significativas que existen en la comparación del resultado del mismo protocolo en diversos centros se deben al manejo correcto o no de complicaciones a diversos niveles, entre ellos el oral.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA APARICIÓN DE LAS COMPLICACIONES ORALES

Algunas variables afectan la frecuencia con que los pacientes que reciben quimioterapia desarrollan problemas orales.

1. Edad.

Un 40 % de pacientes que reciben tratamiento quimioterápico desa-

rollan complicaciones orales, pero ese porcentaje aumenta hasta un 90 % cuando se trata de niños menores de 12 años (4). Ello se debe a la mayor frecuencia de leucemias y linfomas en niños y al mayor índice mitótico de las células de la cavidad oral en jóvenes. (5)

2. Higiene oral

La presencia de infecciones, ya sean odontogénicas o periodontales, previas al tratamiento, suponen un riesgo para el paciente, ya que la mielosupresión producida deja al organismo sin defensas para el control bacteriano. (6)

3. Citostáticos

No todos los agentes son igualmente estomatotóxicos, ni causan los mismos efectos en los tejidos

orales. Por ejemplo, el Metotrexate y el 5-Fluoracilo tienden a producir mucositis, mientras que la Adriamicina puede causar xerostomía por su acción sobre las glándulas salivares menores y los alcaloides (Vincristina, Vinblastina) tienen gran potencial neurotóxico.

La dosificación es importante, la misma dosis es menos tóxica si se reparte en el tiempo que si se da en una sola vez. (7)

MECANISMOS DE PRODUCCION

El mecanismo de acción de los citostáticos consiste en evitar la replicación celular interfiriendo la formación de ADN. Pero esta acción no es selectiva sobre las células tumorales, de modo que afecta indiscriminadamente a aquellos tejidos normales que poseen un alto nivel de proliferación celular, como son la médula ósea, epitelio gastrointestinal y oral, folículos pilosos, etc. (8)

Existen dos vías por las que los citostáticos producen complicaciones orales. Una es la afectación directa sobre los tejidos orales (estomatotoxicidad directa) y la otra la inducida a través de la afectación de otros tejidos, fundamentalmente médula ósea (estomatotoxicidad indirecta)

ESTOMATOTOXICIDAD DIRECTA

1. Mucositis

Con el inespecífico término de mucositis se denominan en la literatura los cambios que aparecen en la mucosa oral por efecto de los citostáticos sobre la capa basal del epitelio. Inicialmente aparece dolor y eritema, que posteriormente evoluciona a erosiones y úlceras que suelen ser múltiples, confluentes, profundas, de gran tamaño, bordes poco eritematosos, suelo necrótico, consistencia blanda y que suelen respetar la mucosa sublingual y gingival (Fig. 1). Histológicamente se aprecia atrofia epitelial o úlceras inespecíficas con necrosis epitelial. (10, 11).

La mucositis se desarrolla entre los días 3' y 7' de la administración de la quimioterapia. Puede agravarse por la ingesta de alimentos duros que dañen el revestimiento mucoso o por una sobreinfección. Estas lesiones evolucionan a la curación por reepitelización en el plazo de dos semanas después de finalizar el tratamiento con citostáticos.

El principal problema de la mucositis es el dolor y la pérdida funcional, especialmente de la capacidad para comer, lo que puede originar complicaciones en la adecuada nutrición.

Se han realizado numerosos ensayos clínicos y se vienen usando muchas pautas terapéuticas para el tratamiento de la mucositis, aunque desafortunadamente ninguno es del todo eficaz.

Para proteger las úlceras y favorecer su cicatrización se usa Sucralfato (12,13), Kaolin-pectina, cocimiento de Llantén, etc. La Bencidamina se receta buscando su efecto antiinflamatorio y analgésico (14, 15).

Para evitar el dolor se usan soluciones anestésicas como Lidocaína

na al 2%. La Prostaglandina E2 ha sido ensayada con diversos resultados, al igual que el láser blando y la vitamina E. (16,17)

Especial importancia tiene evitar la sobreinfección de las úlceras, en este sentido se ha procurado alcalinizar el medio oral con soluciones de bicarbonato sódico y se han administrado soluciones con peróxido de hidrógeno. La clorhexidina parece ser eficaz en disminuir la frecuencia y gravedad de la mucositis por quimioterapia, (18) pero para eliminar los gérmenes gram-negativos que aparecen en estos casos, se debe recurrir a antibióticos específicos (19).

2. Xerostomía

La xerostomía supone alrededor de un 21 % de todas las complicaciones. La reducción que se produce en el flujo salivar se da alrededor del segundo día después de iniciado el tratamiento y, de forma concomitante, aumenta la filancia de la saliva (Fig.2). El principal síntoma que refieren los pacientes es la sequedad de boca, aunque algunos también refieren dolor.

Hay que tener en cuenta que el valor del flujo salivar en reposo normal es de unos 0.4 ml/min, de los cuales el 75% es aportado por las glándulas submaxilares y sublingual y el 25 % es aportado por la glándula parótida.

Los pacientes empiezan a tener sensación de boca seca cuando el flujo disminuye por debajo de la mitad, es decir 0.2 ml/min. (20).

Una situación de xerostomía prolongada y un bajo pH salivar aceleran la enfermedad periodontal, la caries, la aparición de mucositis, queilitis angular y las infecciones. (Fig.3).

Es muy significativa la aparición de caries en lugares atípicos, tales como los cuellos dentarios y sobre todo en los incisivos infe-

riores, que normalmente están bañados en la protectora saliva. (21)

Se ha demostrado la correlación existente entre la xerostomía y el descenso de los niveles de IgA, de la actividad α -amilanasa y el incremento de *C. Albicans*, *S. Aureus* y *S. Faecalis*, así como de bacilos gram-negativos. Además también se ha demostrado un cambio en lo que se refiere a la flora normal bucal no cariogénica que pasa a ser cariogénica.

Ello se debe a la ausencia de elementos de la inmunidad inespecífico normalmente presentes en la saliva tales como glucolactoperoxidasa, lisozimas y lactoferrina que inhiben el crecimiento de lactobacilos, *S. mutans* y *S. Sobrinus*. (22).

No hay que olvidar que la sensibilidad gustativa y el habla estarán también afectados en estos pacientes. Afortunadamente estos síntomas suelen autolimitarse, cesando al finalizar el tratamiento, pero pueden dejar secuelas en forma de importantes descalcificaciones dentales que produzcan caries con posterioridad. La xerostomía se puede aliviar de diversas maneras. En primer lugar algunos consejos dietéticos: beber abundante agua, prescindir de productos con cafeína y alcohol, humidificar los alimentos ...).

En segundo lugar el uso de estimulantes de la producción salivas (sialogógos), que pueden ser "caseros" tales como el uso de chicles o caramelos sin azúcar, o incluso que contengan xilitol, flúor y calcio.

Se pueden utilizar sialogógos farmacológicos tales como betanecol, carbacol o neostigmina, pero su uso ha sido más experimental que clínico (23) la anetoltritiona está comercializada pero es muy poco eficaz. Sólo la pilocarpina ha demostrado un buen resultado clínico (24,25).

En tercer lugar existe la posibilidad de utilizar sustitutos salivares. Los pacientes espontáneamente hacen enjuagues frecuentes con agua, lo cual les refresca y alivia, pero su beneficio es muy fugaz debido a la falta de tixotropismo del agua y la falta de ciertos componentes presentes en la saliva. Se han confeccionado salivas artificiales a base de carboximetilcelulosa (26) o mucina (27,28), para dar mayor tixotropismo, y una proporción de sales similar a la saliva, todas ellas presentan ventajas, pues contienen sales que remineralizan el esmalte, pero ninguna ha dado un resultado definitivo, además, no están comercializadas en nuestro país. Sólo recientemente se ha comercializado aquí un colutorio que presenta en su composición los elementos de inmunidad inespecífico (peroxidasa, lisozima y lactoferrina) presentes en la saliva y que puede ser útil en el alivio de la xerostomía. (29)

3. Neurotoxicidad

Esta complicación representa sólo un 6 % del total de las que aparecen en los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico. (1)

Los alcaloides de la Vinca, especialmente la vincristina, pueden dar lugar a este tipo de fenómenos que se manifiestan como dolor dental de instauración brusca, afectando preferentemente a la región molar de la mandíbula en ausencia de patología odontológica (4). Este dolor es parecido al de la pulpitis: constante y agudo.

El tratamiento a seguir será de carácter paliativo y los síntomas parecen remitir una vez finalizado el tratamiento quimioterápico.

También es posible que aparezcan parestesias de las estructuras periorales inervadas por la segunda y tercera rama del nervio trigémino que igualmente cederán tras el tratamiento. (8)

ESTOMATOTOXICIDAD INDIRECTA

Los citostáticos producen una mielodepresión debido a que las células hematopoyéticas de la médula ósea están en constante mitosis, sin embargo tardarán en aparecer alteraciones en el hemograma debido a la vida media de los elementos maduros circulantes.

La médula ósea tiene unas reservas de precursores de leucocitos que duran 10 días, motivo por el cual la leucopenia no se observa en sangre periférica hasta el décimo día después de aplicar la dosis de tratamiento y dura hasta los 14-21 días, aunque esto difiere según el tipo de tratamiento. Esta es la razón por la que se espera ese tiempo para administrar el siguiente ciclo de quimioterapia. Antes de cualquier ciclo se realiza un recuento leucocitario con fórmula granulocitaria.

La trombocitopenia también se manifiesta a los 10-14 días, pero no se debe a que existan reservas medulares sino a que la vida media de las plaquetas es de 8-10 días.

La anemia es menos frecuente y se detecta más tarde que la leucopenia o la trombocitopenia ya que los hematíes permanecen 120 días en la sangre periférica.

Como resultado de todo esto, los problemas más graves asociados con la estomatotoxicidad indirecta serán las infecciones y las hemorragias. (30)

INFECCIONES

La cavidad oral es un constante reservorio de microorganismos y por tanto es siempre una región susceptible a posibles infecciones. Todos los microorganismos en un paciente granulocitopénico son potencialmente letales.

Las infecciones pueden ser bacterianas, fúngicas o virales. Un estudio de Dreizen puso de manifiesto que las bacterias encontradas con mayor frecuencia eran estafilococos, pseudomonas y klebsiellas. *Candida albicans* era el hongo más frecuente y el virus más encontrado fue el herpes simple. (31), (32)

Tradicionalmente, el control de las infecciones orales en el paciente con cáncer se ha centrado en las lesiones mucosas. Sin embargo, las infecciones periodontales y dentales (pulpares y periapicales) son extremadamente importantes, porque representan reservorios microbianos para la siembra hematogena. En consecuencia, una evaluación sistemática y minuciosa, así como un tratamiento adecuado de los focos existentes y potenciales orales/dentales debe dirigirse hacia cuatro puntos: el revestimiento mucoso, las áreas periodontales, pulpa dental y región periapical. El mantenimiento de una mucosa intacta es crucial para mantener al mínimo las complicaciones locales y sistémicas de índole infecciosa. El potencial bacteriémico puede ser muy significativo si se rompe la barrera epitelial y la higiene oral del paciente es deficiente. Son importantes el tratamiento oral y el control de placa para disminuir la flora normal existente y el potencial de colonización de patógenos oportunistas. (33)

Si se desarrollan heridas en una boca correctamente cuidada la concentración microbiana es mínima y el potencial infeccioso es bajo. Es una buena medida profiláctica la administración de antibióticos contra gram-negativos.

Durante la terapia oncológica, se ha documentado la aparición de complicaciones periodontales tales como el dolor, tumefacción, infección, hemorragia, gingivitis, cálculo, bolsas y movilidad. Es necesaria una evaluación completa mediante radiografías y sondaje

periodontal para proporcionar al clínico el potencial de riesgo de las estructuras periodontales. Es una prioridad el mantenimiento del control de placa e inflamación mediante un correcto cepillado y aplicación de seda dental.

Los dientes con afectación periodontal con bolsas de más de 7 mm de profundidad tienen un riesgo significativo de infección o de hemorragia en algún momento del tratamiento oncológico, en consecuencia se recomienda su extracción previa al tratamiento. Los dientes que muestran bolsas periodontales de 4-6 mm se deben someter a raspado, pulido y alisado, monitorizándose estrechamente la higiene oral del paciente. (34,35, 36)

Los dientes con pulpitis pueden ser endodonciados y las piezas ya endodonciadas con áreas periapicales radiolúcidas tienen que evaluarse y tratarse según los signos y síntomas clínicos de infección. Cuando se desarrollan los síntomas está justificada una intervención apropiada extracción o nuevo tratamiento con cirugía apical).

Antes de proceder a cualquier tipo de actuación, el odontólogo debe conocer los niveles de neutropenia y trombocitopenia del paciente. Generalmente, los enfermos con niveles leucocitarios por encima de 3.500/mm³. Y más de 100.000 plaquetas/mm³ pueden ser tratados normalmente, asumiendo que el porcentaje de neutrófilos está por encima del 50 %.

En esta situación se puede proceder a la extracción o endodoncia de las piezas bajo cobertura antibiótica. Una pauta adecuada puede ser 1-2 gr. de amoxicilina media hora antes de la intervención seguido de 1 gr. 6 horas después. En caso de alergia a la penicilina, se puede administrar 1 gr. de eritromicina una hora antes y luego 500 mg. 6 horas después.

Los pacientes con niveles leucocitarios entre 1.000 - 3.500 / mm³ y plaquetas por debajo de las 100.000 / mm³ deben ser tratados de forma especial para prevenir la sepsis y hemorragias. La extracción o la endodoncia en estos casos tendrán que estar acompañados de cobertura antibiótica.

Los pacientes que se encuentran por debajo de 500 - 1.000 leucocitos / mm³ Y presentan signos de infección deben ser hospitalizados y recibir antibióticos por vía endovenosa.

Como vemos, se deben eliminar los focos de infección, si es posible extirpando la pulpa con cobertura antibiótica (37) y si no lo es haciendo extracción de la pieza también con cobertura antibiótica y con soporte plaquetario mediante transfusiones que hacen que el paciente alcance antes de la extracción un nivel de 50.000 plaquetas/mm³.

Durante la extracción dental los tejidos deben tratarse de una forma muy cuidadosa siendo lo menos traumático posible. No deben quedar espículas cortantes de hueso, hay que desbridar bien el área, pero el alveolo no se debe llenar de agentes hemostáticos.

Los bordes de la herida deben suturarse con el máximo acercamiento posible y con hilo no reabsorbible (38)

HEMORRAGIAS

La trombocitopenia aparece como resultado de la mielosupresión y es una de las causas por las que en este tipo de pacientes se observan hemorragias orales, otras serían la coagulación intravascular diseminada y las alteraciones cualitativas plaquetarias.

El recuento normal plaquetario oscila entre 200.000-400.000 plaquetas / mm³ , en pacientes mie-

losuprimidos el número de plaquetas será menor de 50.000 / mm³, cuando se llega a niveles inferiores de 40.000 plaquetas / mm³ los pacientes son realmente propensos a padecer diátesis hemorrágica.

La hemorragia espontánea ocurrirá en pacientes con niveles plaquetarios por debajo de las 20.000 plaquetas / mm³.

La hemorragia oral refleja las posibilidades de hemorragia en el resto del organismo. En un estudio de 1093 pacientes leucémicos, un 15 % presentó hemorragia oral, y las zonas de aparición más frecuente fueron labios, lengua y encías.

Entre los factores predisponentes destacamos los traumatismos, la placa y el cálculo, la movilidad dental y dientes fracturados.

La trombocitopenia puede presentarse en forma de petequias, equimosis, púrpuras o hemorragia franca.

Las aplicaciones de la trombocitopenia para el dentista son tres: la hemorragia espontánea gingival, hemorragia espontánea submucosa y la hemorragia postoperatoria.

En lo que se refiere al postoperatorio aquellos enfermos con menos de 1 00.000 plaquetas mm³ pueden sufrir hemorragias prolongadas. Con menos de 50.000 plaquetas / mm³ es necesario hacer una transfusión plaquetaria antes de la intervención.

La hemorragia submucosa es especialmente peligrosa si se produce en la zona sublingual ya que puede provocar una elevación de la lengua y comprometer la respiración. Los hematoma pueden infectarse secundariamente y producir soluciones de continuidad en la mucosa.

La enfermedad periodontal preexistente predispone a la hemorra-

gia gingival por lo que será de suma importancia la evaluación pretratamiento, la profilaxis dental y una higiene dental escrupulosa durante la terapia. Como dice William: " es importante recordar que el sangrado puede ser un signo de inflamación gingival producido por la acumulación de placa, incluso en el paciente trombocitopénico. La placa debe ser removida de forma efectiva; permitir que la placa permanezca, contribuye a mantener el problema de sangrado ".(39)

Sin embargo, en estos pacientes se deben tomar ciertas precauciones tales como realizar la tartrectomía sólo si el nivel de plaquetas es superior a 30.000 / mm³ y los leucocitos superior a 2.000 / mm³ . Existe cierta discusión respecto a cual es el límite para el uso del cepillo dental el hilo de seda, pero puede ser prudente no usarlos cuando el nivel de plaquetas es inferior 10.000 - 50.000 / mm³, en estos casos se deben usar sistemas alternativos de limpieza tales como esponjitas, gasas mojadas o irrigadores. En cualquier caso, estas cifras son orientativas y e criterio clínico en función de la tolerancia del paciente

a estas técnicas es fundamental.(40, 41 42).

PAUTAS DE PREVENCIÓN

El médico estomatólogo o el odontólogo deberían visitar al paciente oncológico antes de que se iniciara la quimioterapia para realizar la anamnesis y la exploración oral, realizando radiografías intraorales y ortopantomografía. Posteriormente se debe mentalizar al paciente de la importancia de mantener el medio oral en correctas condiciones para el buen fin del tratamiento quimioterápico. A continuación se debe establecer un plan de higienización de la cavidad bucal y de prevención de caries. Se realizará una tartrectomía, enseñanza de higiene oral y fluorización intensiva, con pastas dentífricas de alto contenido en flúor, colutorios y geles, siendo ideal la confección de una cubeta individual para la aplicación doméstica del gel de flúor.

En el paciente edéntulo portador de prótesis completas o parciales removibles las normas de higiene deben ser tan estrictas como en el paciente dentado. De modo que,

diariamente deberá retirar y limpiar la prótesis, importante reservorio bacteriano. Por otra parte, no deberá de dejar de lavar, irrigar y lubricar sus encías.

Se deben tener ciertas consideraciones con la dieta. Son desaconsejables los alimentos ásperos o duros que pueden erosionar las mucosas, así como los alimentos calientes que pueden quemar y las bebidas alcohólicas que pueden irritar. Se aconseja que los alimentos sean fríos y blandos. En general, el paciente oncológico se beneficiará de una dieta hiperproteica y, por otra parte, las vitaminas C y E parecen beneficiar el curso de la mucositis. Los condimentos, cítricos y azúcares pueden ser perjudiciales para mucosas y dientes, pero por otra parte, teniendo en cuenta las frecuentes disgeusias presentes en estos casos, pueden alegrar y facilitar el gusto por la ingesta y estimular la producción salivar. Pensamos que en la dieta tiene prioridad mantener la nutrición y no agravar la mucositis, mientras que es menos importante pensar en su cariogenicidad, puesto que es un efecto a largo plazo y estamos fluorando intensamente los dientes.(43)

BIBLIOGRAFIA

1. SONIS S.T., FAZIO R.C., FAUG L. Principles and practice of oral medicine. 1' ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 1984.
2. N.I.H. Consensus development conference statement: oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. JADA 1989, 119: 179-183.
3. SERRA MAJEM LL., LA VECCHIA C., LUCHINI F. et al. Tendencia de la mortalidad por cáncer orofaríngeo en España, 1955-1989. Arch. Odontostomatol. 1993, 9: 169-174.
4. DE VITA V.T., HELLMAN S., ROSENBERG S.A. Cáncer. Principios y práctica de Oncología. 2' ed. Salvat, Barcelona, 1988.
5. BARAKET N.J., TOTO P.D., CHOVKAS N.C. Aging and cell renewal of oral epithelium. J. Periodontol, 1969, 40: 599-602.
6. PETERSON D.E., OVERHOLSER C.D. Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocytic leucemia. Oral Surg, 1981; 51: 390-393.
7. VOLGER W., HUGULEY C., KERR W. Toxicity and antitumor effect of divided doses of methotrexate. Arch Intern Med. 1965, 115: 285-293.
8. VUYOLO SJ. Oral complications of cancer chemotherapy and dental care for the cancer patient receiving antineoplastic drug therapy. A literatura review. N.Y.I.D. 1987; 57: 50-59.
9. GUGGENHEIMER J. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. Oral surg. 1977;44:58-63.
10. LOCKHART P.B., SONIS S.T. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. Histologic study. J. Dermatol. Surg. Oncol, 1981; 7: 1019-1025.

11. BAGÁN SEBASTIAN J.V.; SANCHIS BIELSA J.M., PEÑARROCHA DIAGO, M. Diagnóstico diferencial de las lesiones erosivas y ulceradas de la mucosa oral. *Rev. Actual.Odontoestomatol.* 1994; 431: 21-33.
12. PFEIFFER P., MADSEN E.L., HANSEN O. et al. Effect of profylactic sucralfate suspensión on stomatitis induced by cancer chemotherapy. *Acta Oncol.* 1990- 29: 171-173.
13. SIHENEP J.L. Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy induced mucositis. *J. Pediat.* 1988; 113: 758-763.
14. LEVER S.A., DUPUIS L.L., CHAN S.L. Comparative evaluation of Benzzydamine oral rinse in children with antineoplasticinduced stomatitis. *Drug Intell.Clin.Pharm.* 1987; 21: 359-361.
15. PRADA A., CHMSA F. Effects of Benzzydamine on the oral mucositis duíng antineoplastic radiotherapy and/or intraarterial chemotherapy .*Int. J. Tiss. Reac.* 1987- 9 - . 115-117.
16. MATEJKA M., NELL A., KMENT G. et al. Local benefit of prostaglandin E₂ in radiochemotherapy-induced oral mucositis. *Brit. J. oral Maxillof Surg.* 1990; 28: 89-91.
17. DE TENA M.C., CISNEROS L.J., BASCONES M.A. Tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia con Prostaglandina E₂. *Av. Odontoes-tom.*, 1991- 8: 169-179.
18. FERRETTI G. A., RAYBOULD T. P., BROWN A.T. et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis: A randomized double-blind trial. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1990; 69: 331-337.
19. BORTHEN L., HEINMAIHL A., NORD C.E. Effect of topical administration of vancomycin versus chlorhexidine on a hemolytic streptococci in oral cavity. *Oral Surg. Oral Med.Oral Pathol* 1988; 66: 304-309.
20. MANDEL I.D., WOTMAN S. The salivary secretions in health and disease. *Oral Sci. Rev.* 1976; 8: 25-28.
21. MANDEL I.D. The functions of saliva. *J. Dent. Res.* 1987; 66: 623-627.
22. MANDEL I.D., BEHRMANJ., LEVYR. et al. The salivary lactoperoxidase system in caries resistant and susceptible adults. *J. Dent Res* 1983 ; 62: 922-925.
23. BAUM B.J., FOX P.C. IZUTSU K.T. et al. Therapy-induced dysfunction of salvary glands: Implications for oral health. *Special Care Dent* 1985; 5: 274-277.
24. MANDEL I.D., KATZ R., ZENGO A. The effect of pharmacologic agent on salivary secretion and composition in man. IPilocarpine, atropine, and anticholinesterases. *J. Oral Ther Pharmacol* 1968; 4: 192- 199.
25. FOX P.C., VAN DER VEN P.F., BRAUM B.J., MENDEL I.D. Pilocarpine for the treatment of xerostomia associated with salivary gland dysfunction. *Oral surg.* 1968; 61: 243-245.
26. SHANNON I.L. McCRRARY B.R., STARCKE E.N. A saliva substituta for use by xerostomia patients undergoing radiotherapy to the head and neck. *Oral Surg.* 1977; 44: 656-661.
27. S'-GRAVENMADE E.J., ROUKEMA P.A., PANDERS A.K. The effect of mucin-containing artificial saliva on severe xerostomia. *Int. J. Oral Surg* 1972; 3: 435-439.
28. DUXBURY A. J., THAKKAER N.S., WASTELL D. G. A double-blind cross-over trial of a mucin-containing artificial saliva. *Br Dent J.* 1989 ; 166: 115-120.
29. TENOVUO J., PRUITT K.M. Relationship of human salivary peroxidase system to oral health. *J. Oral Path* 1984; 13: 573-584.
30. FARRERAS P., ROZMAN C. *Medicina Interna . Oncología médica 11^a ed.* Ed. Doyma. Barcelona, 1988.
31. DREIZEN S., McCREDIE K.B., BODEY G.P., KEATING M.J. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg.Oral Med. Oral Pathol.*, 1986; 62: 650-653.
32. DREIZEN S., BODEY G.P., VALDIVIESO M. Chemotherapy - associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 1983; 5 5: 113 -120.
33. HEAMALL A., NORD C.E. Colonization of the oropharynx with pathogenic microorganisms. A potential risk for infection in compromised patients. *Chemiotherapia* 1985; 4: 186-191.
34. OVERHOLSER C.D., PETERSON D.E., WILLIAM L.T. Periodontal infections in patients with acute nonlymphocytic leukemia: prevalence of acute acute exacerbations. *Arch Intem.Med.* 1982; 142: 551-554.

35. MINAH G.P., PETERSON D.E., OVERHOLSER C.D. et al. Subgingival microbial shifts in myelosuppressed cancer patients. Proc. J. Dents Res. 1983; 62 - 210-214.
36. STANBURY D.M., PETERSON D.E., SUZUKY J.B. Rapidly progressive acute periodontal infection in a patient with acute leukemia. J. Periodont. 1988, 59: 544-547.
37. PETERSON D.E., OVERHOLSER C.D., WILLIAMS L.T. Endodontic therapy in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Proc. J. Dent. Res. 1982; 61: 276-278.
38. OVERHOLSER C.D., PETERSON D.E., BERGMAN S.A. et al. Dental extractions in patients with acute non lymphocytic leukemia. J. Oral Surg. 1982; 40: 296-298.
39. WILLIAM L.T., PETERSON D.E., OVERHOLSER C.D. Acute periodontal infection in myelosuppressed oncology patients: evaluation and nursing care. Cancer Nurs, 1982; 5: 465-467.
40. OSTCHEGA Y. Preventing and treating cancer chemotherapy's oral complications. Nursing. 1980, 80 : 47-52.
41. DAEFFER R. Oral hygiene measures for patients with cancer. Cancer Nurs, 1980; 3: 427-432.
42. WRIGHT W.E., HALTER J.M., HARLOW S.A. et al. An oral disease prevention program for patients receiving radiations and chemotherapy. JADA, 1985; 110: 43-47.
43. CARL W., SAKO K. Cancer and the oral cavity 1ª ed. Ed Quintessence. Chicago, 1986.

ODAMIDA

Medicamento de la boca

LIQUIDA. A BASE DE SULFANILAMIDA.

Piorrea. Estomatitis. Gengivitis. Alveolitis. Heridas y hemorragias post-operatorias. Inflammaciones causadas por prótesis, etc.

DOSIFICACION: Enjuagues, 15-20 gotas en medio vasito de agua. Toques, con una torunda de algodón empapada.

CONTRAINDICACIONES: No se conocen. Carece de efectos secundarios e incompatibilidades.

COMPOSICION: P-amino-fenil-sulfoamida, 1 g; sulfato aluminico potásico, 0,1 g; cloruro de cinc, 0,20 g; solución hidroalcohólica aromatizada y coloreada, c.s.p., 100 cc.c.

PRESENTACION: Líquida. Frasco, 135 ml.
P.V.P. IVA. 215 ptas.



LABORATORIO QUIMICO BIOLÓGICO PELAYO
Tallers, 16 Barcelona (1) Tel. 302 00 78

Director: M. Pujol, Farmacéutico