

# Complicaciones debidas al tratamiento oncológico que afectan a la nutrición

**J. C. Toral Peña**

Unidad de Oncología Médica. Hospital Comarcal Don Benito. Villanueva de la Serena. Badajoz

## RESUMEN

*El tratamiento oncológico mediante la administración de quimioterápicos se caracteriza por la aparición de toxicidades provocadas no sólo en las células tumorales, sino también en las células sanas. La gravedad y las consecuencias derivadas de estos efectos dependen de las características del paciente (tipo de enfermedad tumoral, estadio, estado general, enfermedades concomitantes, etc.), siendo, en numerosas ocasiones, controlables.*

*La pérdida de apetito es uno de los síntomas más comunes en los pacientes diagnosticados de cáncer y durante su tratamiento. No se conoce exactamente la causa o causas que originan este síntoma.*

*Las náuseas y vómitos son los síntomas más frecuentes derivados de la quimioterapia. Hoy día se cuenta con tratamiento suficientemente eficaces para minimizar sus consecuencias y aparición.*

*La detección precoz, evaluación y tratamiento eficaz hacen que la mucositis no influya en la capacidad de ingesta y el estado nutricional del paciente.*

*La estomatitis constituye uno de las complicaciones orales más frecuentes y secundarias a la quimioterapia y radioterapia, difíciles de erradicar.*

*La profilaxis, mediante medidas higiénico-dietéticas, evitará complicaciones.*

*La candidiasis oral es una de las complicaciones infecciosas que pueden aparecer, y que pueden ser confundidas con otros procesos. Sólo un tratamiento precoz hará que dicha complicación sea fácilmente erradicada.*

*La diarrea es una toxicidad frecuentemente asociada a la administración de quimioterápicos y radioterapia y que requiere una especial valoración y tratamiento. Su identificación y precoz atención evitará complicaciones futuras.*

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento oncológico mediante la administración de quimioterápicos se caracteriza por la aparición de toxicidades derivadas de las alteraciones que éstos provocan no solamente en las células tumorales, sino también en las células sanas. La gravedad ocasionada por estos efectos depende directamente de las características del paciente (tipo de enfermedad tumoral, estadio, estado general, enfermedades concomitantes, etc.), siendo en numerosas ocasiones controlables. En otras pueden agravar el estado general del enfermo e incluso complicarse produciendo fatales consecuencias. De ahí la necesidad del conocimiento más completo de estas toxicidades a fin de su prevención y de un adecuado tratamiento.

Son numerosas las toxicidades que pueden aparecer, aunque se suelen agrupar en dos grandes categorías: hematológicas y no-hematológicas. En este capítulo nos centraremos en aquéllas que por sus características potenciales pueden afectar al estado de nutrición del paciente oncológico. Así mismo, se ofrecen cuadros y tablas de tratamiento siguiendo

esquemas recomendados para pacientes con cáncer, por el National Cancer Institute<sup>1</sup>.

Entre los efectos adversos que pueden afectar a la capacidad de alimentación de los pacientes están:

- Pérdida del apetito.
- Cambios de peso (tanto disminución como aumento).
- Alteraciones inflamatorias en las mucosas (mucositis y estomatitis).
- Boca seca y xerostomía.
- Alteraciones dentarias
- Cambios en la percepción del gusto de las comidas.

- Náuseas/vómitos.
- Diarrea.
- Intolerancia a lactosa.
- Estreñimiento.
- Depresión.

## PÉRDIDA DE APETITO

La pérdida de apetito es uno de los problemas más comunes que ocurre en los pacientes diagnosticados de cáncer y durante su tratamiento. No se sabe exactamente la causa que origina este síntoma.

Tabla I  
Cómo el cáncer puede afectar a la alimentación

Tratamiento	Cómo puede afectar a la alimentación	Efectos secundarios
<b>Cirugía</b>	Incrementa las necesidades nutricionales. Disfunción gastrointestinal. Puede enlentecer la digestión. Una adecuada nutrición puede ayudar a recuperar el funcionamiento óptimo	Antes de la cirugía se requiere una dieta rica en proteínas. Nutrición adecuada, enteral o parenteral, si es necesario, después de la cirugía
<b>Radioterapia</b>	Dado el efecto que puede tener sobre las células enfermas y sanas, puede alterar el normal estado nutricional	El tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, pulmón y mama puede producir: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Boca seca</li> <li>• Dificultad para la salivación</li> <li>• Cambios en la percepción de sabores de las comidas</li> <li>• Problemas dentales</li> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Diarrea</li> </ul>
<b>Quimioterapia</b>	Dado el efecto que puede tener sobre las células enfermas y sanas, puede afectar al estado nutricional.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Pérdida de apetito</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Sequedad de mucosas</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Cambios en la percepción de sabores</li> </ul>
<b>Terapia biológica</b>	Dado el estímulo sobre el sistema inmune, puede afectar el deseo o capacidad para comer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas y vómitos</li> <li>• Pérdida de apetito</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Estreñimiento</li> <li>• Sequedad de mucosas</li> <li>• Pérdida de peso</li> <li>• Cambios en la percepción de sabores</li> <li>• Dolor muscular, fatiga y fiebre</li> </ul>
<b>Terapia hormonal</b>	Algunos tipos de tratamiento hormonal pueden provocar incremento del apetito y cambios en la distribución de fluidos corporales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambios del apetito</li> <li>• Retención hídrica</li> </ul>

Tabla II

**Sugerencias para ayudar a las personas con cáncer a controlar la anorexia**

- Comidas pequeñas, frecuentes (cada una o dos horas)
- Comer alimentos (incluyendo meriendas) que sean altos en aporte energético-proteico
- Evitar alimentos que requieran un elevado volumen y sean bajos en calorías
- Evitar líquidos con las comidas (a menos que se usen para mejorar la boca seca o la disfagia), ya que ocasionan saciedad precoz
- Hacer que las comidas coincidan con los momentos de mejoría durante el día; usar suplementos de nutrición cuando haya menos apetito. Generalmente, los pacientes tienden a sentirse mejor y tienen más apetito en las primeras horas, con una disminución progresiva del apetito al avanzar el día
- Probar varios suplementos de nutrición comercialmente disponibles o diversas recetas de bebidas ricas en proteínas y calorías
- Estimular el apetito con ejercicio ligero (p. ej., caminar), tomar un vaso de vino o cerveza si no está contraindicado, y con el uso de agentes orexigénicos (estimulantes del apetito)
- Agregar calorías y proteínas extras a los alimentos (p. ej., mantequilla, leche en polvo descremada, miel y azúcar)
- Tomar los medicamentos con líquidos altos en calorías (p. ej., suplementos nutricionales, con alta densidad calórico-proteica) a menos que los medicamentos requieran no coincidir con alimentos
- Crear un ambiente agradable y variado; la presentación de la comida deberá ser atractiva (intentar nuevas recetas, comer con amigos, preparar la comida con variación de color y de texturas, etc.)
- Probar con recetas, sabores, especias, tipos y consistencias variadas de comida. Esto es importante, ya que los gustos pueden cambiar de día a día
- Evitar aromas y olores fuertes si son molestos. Las estrategias incluyen el uso de bolsas para hervir, cocinar fuera en un asador, el uso del ventilador de la cocina al cocinar, servir platos fríos en lugar de calientes, quitar las cubiertas de las bandejas de la comida del hospital en el corredor en vez de hacerlo al lado de la cama del paciente para disipar algunos de los olores. Usar un abanico portátil para ayudar a disipar los olores

Tabla III

**Sugerencias para ayudar a las personas con cáncer a manejar los cambios del sabor**

- Usar utensilios plásticos si el paciente experimenta sabor metálico al comer
- Sustituir por aves, pescado, huevos y queso las carnes rojas
- Marinar carnes en salsas dulces
- Servir carnes frías en vez de calientes
- Usar cantidades adicionales de condimentos, especias y saborizantes pero tratando de no utilizar condimentos muy dulces o amargos
- Sustituir por leche malteada, pudines, helados, quesos y otros alimentos altos en proteína la carne, si el paciente tiene aversión a este alimento
- Enjuagarse la boca antes de comer
- Usar bebidas con sabor a limón para estimular la saliva y el gusto, pero no usar limón artificial ni abuso de dulces

Tabla IV

**Sugerencias para prevenir las aversiones condicionadas del gusto**

- Probar nuevos alimentos y suplementos cuando se inicie la mejoría, p. ej., los domingos para pacientes que reciben radioterapia diariamente, o después de que el paciente sale del hospital
- Comer ligeramente la mañana en que se va a recibir quimioterapia, o varias horas antes de recibirla
- Separar la introducción de nuevos sabores de efectos desconocidos de los estímulos desencadenantes de náusea

Las alteraciones emocionales como la depresión y la angustia originadas por el diagnóstico pueden ocasionar la pérdida del apetito. Así mismo, síntomas derivados de los efectos tóxicos del tratamiento

pueden contribuir junto a estas alteraciones emocionales a una disminución acentuada de la ingesta.

Las terapias del cáncer y sus efectos colaterales pueden también contribuir al deterioro progresivo de la

Tabla V  
Sugerencias para disminuir o aliviar ya sea la boca seca o la disfagia

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer alimentos blandos o jugosos</li> <li>• Licuar los alimentos</li> <li>• Lubricar los alimentos con cremas, salsas o aceites</li> <li>• Evitar alimentos ásperos o irritantes</li> <li>• Evitar alimentos muy calientes o fríos</li> <li>• Evitar alimentos especialmente viscosos</li> <li>• Ingerir pequeñas porciones y masticar muy bien</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla VI  
Tipos de toxicidades ocasionadas por la quimioterapia sobre la mucosa oral

Toxicidades directas	Toxicidades indirectas
Mucositis oral	Mielosupresión
Disfunción de las glándulas salivales	Neutropenia
Neurotoxicidad	Inmunosupresión
Disfunción del sentido del gusto	Anemia
Hipersensibilidad dentaria	Trombocitopenia
Disfunción temporomandibular	Infección Viral Micótica (Candida, Aspergillus) Bacteriana
Desarrollo y crecimiento dental y esquelético (pacientes pediátricos)	Mucositis gastrointestinal
	Náuseas y vómitos

nutrición. La terapia puede ejercer un efecto directo, como la malabsorción proteica y de grasa después de una gastrectomía o pancreatectomía, o efectos indirectos, tales como el aumento de las demandas metabólicas causadas por la infección o una reacción febril neutropénica (hay un aumento en la necesidad de calorías de aproximadamente un 10-13% por grado por encima de los 37 grados centígrados). Los problemas nutritivos pueden ser específicos e inducidos por cada tipo de terapia antineoplásica (tablas I, II, III, IV, V y VI).

## NÁUSEAS Y VÓMITOS

Estos dos síntomas constituyen los efectos tóxicos más frecuentes relacionados con la administración de la quimioterapia y pueden determinar una importante afectación del estado nutricional de los pacientes.

### Fisiopatología

Siguen sin conocerse completamente los mecanismos por los que la quimioterapia induce las náu-

seas y los vómitos. Se especula sobre la posibilidad de que los distintos agentes puedan actuar a diferentes niveles<sup>2</sup>.

La causa más probable, científicamente aceptada, es la activación de la zona gatillo quimiorreceptora localizada en el suelo del cuarto ventrículo, mediado por neurotransmisores como la dopamina, serotonina, histamina, norepinefrina, apomorfina, neurotensina, angiotensina II, péptido vasoactivo intestinal, gastrina, vasopresina, hormona liberadora de la tirotrópina, leucoencefalinas y sustancia P.

Los estímulos emetizantes serían recogidos por la zona gatillo, siendo regulados sus efectos por el centro del vómito situado a nivel bulbar y dando lugar a las manifestaciones clínicas del vómito.

Se ha sugerido también que algunos mecanismos periféricos como el daño de la mucosa gastrointestinal y la estimulación de neuroreceptores de la mucosa gastrointestinal, así como las alteraciones del sistema vestibular, podrían ser el origen de este síntoma.

### Tipos de vómitos

Se han identificado cinco síndromes eméticos:

- Vómitos agudos relacionados con la quimioterapia.
- Vómitos retardados.
- Náuseas y vómitos inmediatos.
- Vómitos refractarios.
- Vómitos anticipatorios.

**Vómitos agudos:** Son aquellos que aparecen dentro de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia.

**Náuseas y vómitos retardados:** Son aquellos que aparecen tras las 24 horas de la administración de la quimioterapia.

**Náuseas y vómitos inmediatos:** Son los que aparecen a pesar del tratamiento antiemético preventivo.

**Vómitos refractarios:** Los que tienen lugar en los ciclos siguientes, cuando la profilaxis antiemética o de rescate ha fallado en los ciclos iniciales.

**Vómito anticipatorio:** Es una respuesta condicionada o aprendida que típicamente ocurre antes, durante o después de la administración de la quimioterapia. Las drogas antieméticas parecen ser ineficaces en controlar las náuseas y los vómitos anticipatorios una vez que éstos se han manifestado. Sin embargo, se han estudiado una serie de intervenciones conductuales<sup>3</sup>, entre las que figuran: relajamiento muscular progresivo con imaginación guiada, hipnosis<sup>4</sup>, desensibilización sistemática<sup>5</sup>, electromiografía, retroalimentación biológica térmica, y distracción por medio del uso de juegos de vídeo. La identificación precoz de las náuseas y los vómitos anticipatorios aumenta la eficacia del tratamiento y, por tanto, es imprescindible realizar un examen sistemático temprano y enviar el paciente a los especialistas.

### Tratamiento farmacológico

**Fenotiacinas:** Las fenotiacinas actúan sobre los receptores dopaminérgicos en la zona desencadenante quimiorreceptora, y posiblemente en otros centros del sistema nervioso central (SNC) y periférico. La consideración primaria para la selección de las fenotiacinas son las diferencias de sus características referentes a efectos adversos, que sustancial-

mente se correlacionan con sus clases estructurales. Generalmente las fenotiacinas alifáticas (p.ej., la clorpromacina, la metotrimepricina) producen sedación y efectos anticolinérgicos, mientras que las piperacinas (p.ej., proclorperacina, tietilperacina, perfenacina y flufenacina) están asociadas a una sedación menor pero con mayor incidencia de reacciones extrapiramidales.

### Butirofenonas

**Droperidol y haloperidol:** Estos dos fármacos representan otra clase de antagonistas de los receptores dopaminérgicos (subtipo D2) que son similares a las fenotiacinas estructural y farmacológicamente. Mientras que el droperidol se usa principalmente como un adjunto para la inducción de anestesia, el haloperidol está indicado como fármaco neuroléptico antipsicótico; sin embargo, ambos agentes tienen una potente actividad antiemética. El droperidol se administra por vía intramuscular o intravenosa, típicamente de 1 a 2,5 mg cada 2-6 horas, aunque se han administrado dosis más elevadas (hasta 10 mg) sin complicaciones. El haloperidol se administra por vía intramuscular, intravenosa u oral, típicamente de 1 a 4 mg cada 2-6 horas. Ambos agentes pueden producir reacciones extrapiramidales, acatisia, hipotensión y sedación.

### Antagonistas de la dopamina 2

**Metoclopramida:** Benzamida de sustitución que, antes de la introducción de los antagonistas de los receptores de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), se consideraba el agente antiemético más eficaz por sí solo ante la quimioterapia altamente ematógena como el cisplatino. Aunque la metoclopramida es un antagonista competitivo en receptores dopaminérgicos (D2), es más eficaz contra los vómitos agudos cuando se administra por vía intravenosa en dosis elevadas (p.ej., de 0,5 a 3 mg/kg/dosis), probablemente porque es un antagonista competitivo débil (con relación a otros antagonistas de la serotonina) en los receptores de 5-HT<sub>3</sub>. Puede que actúe sobre la CTZ y la periferia. La metoclopramida también aumenta la presión inferior del esfínter esofágico e incrementa la tasa del vaciado gástrico, lo cual puede contribuir a su efecto antiemético global.

**Antagonistas de 5-HT3:** Tres antagonistas de los receptores de serotonina, el ondansetrón, el granisetron y el dolasetron, se utilizan en el tratamiento antiemético. Se cree que los agentes de esta clase previenen las náuseas y los vómitos al impedir que la serotonina, liberada por las células enterocromafines en la mucosa gastrointestinal, inicie la transmisión aferente al SNC a través de los nervios simpáticos vago y espinal. Es posible que los antagonistas de 5-HT3 también bloqueen la estimulación de la serotonina en la CTZ y otras estructuras del SNC.

**Corticosteroides:** Los esteroides se administran frecuentemente por vía intravenosa antes de la quimioterapia. La dosificación y los horarios de administración se seleccionan empíricamente.

**Cannabinoides:** Los cannabinoides también afectan supuestamente las estructuras superiores del SNC para evitar las náuseas y los vómitos. El dronabinol (delta-9-tetrahidrocannabinol) es una de las sustancias psicoactivas presentes en la marihuana cruda. A causa de las limitaciones sociales y culturales y del bajo índice terapéutico en dosificaciones de utilidad clínica, los cannabinoides no se encuentran con frecuencia entre los agentes que primero se seleccionan para uso clínico, pero pueden ser útiles y aceptados en ciertos pacientes.

**Benzodiacepinas:** Las benzodiacepinas, tales como el lorazepam, el midazolam y el alprazolam, han llegado a reconocerse como valiosos adyuvantes en la prevención y el tratamiento de la ansiedad y de los síntomas anticipatorios de náuseas y vómitos que están asociados con la quimioterapia, especialmente con los regímenes altamente ematógenos dados a los niños. Es importante hacer notar que las benzodiacepinas no han mostrado una actividad antiemética intrínseca como agentes individuales. Por tanto, su lugar en la profilaxis y el tratamiento antieméticos es complementario a otros agentes antieméticos.

## ALTERACIONES INFLAMATORIAS EN LAS MUCOSAS (MUCOSITIS Y ESTOMATITIS)

La quimioterapia o radioterapia como tratamiento de la enfermedad cancerosa produce efectos que pueden considerarse casi inevitables, ya que sus consecuencias afectarán tanto a células tumorales

como a células normales. Entre sus efectos tóxicos relacionados con el tratamiento está la afectación de la mucosa que reviste el sistema gastrointestinal, caracterizada por su alta tasa de renovación celular así como por aquellos mecanismos indirectos, o enfermedades asociadas<sup>6</sup>.

Entre los distintos factores relacionados con la aparición de esta toxicidad destaca la alta tasa de renovación celular que presenta la mucosa gastrointestinal, así como componentes bacterianos que constituye su microflora.

Un 60% de los pacientes con cáncer que están en tratamiento quimioterápico van a padecer en algún momento de su evolución complicaciones orales que pueden extenderse favoreciendo la diseminación o afectación sistémica<sup>7</sup>:

- 10% quimioterapia complementaria.
- 40% quimioterapia neoadyuvante.
- 80% trasplante de células madres hematopoyéticas.
- 100% radioterapia en zonas de la cabeza y el cuello que comprenden la cavidad oral.

### Fisiopatología

El origen de estas complicaciones orales es multifactorial, existiendo elementos contribuyentes que provocarán una lesión directa e indirecta sobre la mucosa gastrointestinal, como son la inmunosupresión, la alteración de sistemas protectores y de los sistemas de reparación celular. Los factores directos son aquellos que actuarán directamente sobre la mucosa, mientras que los factores indirectos pueden considerarse aquellos que ayudarán al establecimiento de esta toxicidad como mielosupresión, pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y alteración de elementos salivales protectores. Actualmente, las pruebas indican la posible relación y repercusión de los trastornos de ciertas citoquinas, incluso el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina-1 (IL-1), como posibles contribuyentes fundamentales al desarrollo de la mucositis oral<sup>8-12</sup>.

Dependiendo del momento de su aparición y con relación al tratamiento oncológico podemos clasificarlos en:

- **Toxicidad aguda:** Aquélla que se desarrollará durante el tratamiento y que suelen resolver-

se tras la discontinuidad del tratamiento, dando lugar a la recuperación de las células dañadas.

- **Toxicidad crónica:** Aquéllas que aparecerá meses o años después de la terapia y que, a veces, pueden provocar lesiones permanentes y daños irreversibles.

### *Estomatitis versus mucositis*

Existe mucha confusión acerca de los términos que califican la afectación de la mucosa producida por la quimioterapia y por la radioterapia. Para su tratamiento es necesario identificar y corregir las causas locales que provocan este daño. El término mucositis denota el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre la mucosa oral, originando una reacción inflamatoria a los agentes quimioterápicos o a la radiación ionizante que se manifiesta característicamente como eritema o ulceraciones que pueden verse exacerbadas por factores locales. Antes de la aparición de la propia mucositis es necesaria la participación de otros factores que han favorecido su instauración. El término estomatitis puede ser aplicado cuando la integridad de la mucosa ha sido dañada por cualquier trastorno inflamatorio, incluyendo mucosa, dentición, periápices y periodontio. La estomatitis comprende, así, tanto infecciones de los tejidos orales como la propia mucositis<sup>13, 14</sup>.

La mucositis eritematosa suele aparecer a los 7 ó 10 días del inicio de la quimioterapia, por lo que es importante prevenir su incidencia precozmente. Esta enfermedad es autolimitante, si no está complicada por infección, y sana típicamente de 2 a 4 semanas después del cese de la quimioterapia citotóxica.

La evaluación sistemática de la cavidad oral después del tratamiento permite identificar temprano las lesiones. La higiene oral y otras medidas de atención secundaria son importantes para reducir al mínimo la severidad de los daños.

### *Diagnóstico de mucositis*

La mucositis es la complicación aguda más frecuentemente observada con el tratamiento quimioterápico, caracterizándose por la aparición de eritema e hipersensibilidad de la mucosa<sup>15, 16</sup>. Teniendo

en cuenta que la mucosa contiene un tejido de un recambio celular muy rápido, pequeñas ulceraciones pueden llegar a confluir, dando lugar a amplias zonas ulcerativas. Por ello, su duración dependerá de la detección precoz y tratamiento oportuno.

Numerosos agentes quimioterápicos se han relacionado con la aparición de este tipo de toxicidad, entre ellos, los antimetabolitos, antibióticos, agentes alquilantes, y alcaloides derivados de la vinca. Sin embargo, se ha comprobado que la aparición de mucositis no dependerá tan sólo del agente administrado sino de la dosis, esquema y duración del tratamiento. Cualquier quimioterápico a determinadas dosis o esquema puede, en un momento determinado, originar la aparición de mucositis<sup>17, 18</sup>.

La mucositis oral ulcerativa tienen lugar aproximadamente en el 40% de los pacientes que reciben quimioterapia, y en el 50% de estos pacientes, las lesiones son severas, pudiendo requerir intervención médica, e incluso modificación del tratamiento quimioterápico. El epitelio normal de la mucosa oral se reemplaza completamente cada 9 ó 16 días. La quimioterapia a altas dosis o en esquemas intensivos puede causar la aparición de mucositis ulcerativa a las dos semanas. Como se mencionó anteriormente, la quimioterapia perjudica directamente la replicación de las células epiteliales basales; también pueden influir otros factores, incluso las citoquinas proinflamatorias y los productos metabólicos bacterianos. La mucosa labial, la mucosa bucal, la lengua, el suelo de la boca y el paladar blando se ven afectados más severamente por la quimioterapia que los tejidos fijos altamente queratinizados, como, por ejemplo, el paladar duro y las encías; esto puede deberse a que tienen una tasa más rápida de renovación de células epiteliales. La crioterapia tópica puede mejorar la mucositis causada por agentes como el 5-fluorouracilo (5-FU) al reducir la transferencia vascular de estos agentes tóxicos al epitelio oral que se está replicando.

La mucositis eritematosa suele incidir a los pocos días de la administración de la quimioterapia. Sin embargo, a veces las infecciones por virus herpes simple pueden aparecer de forma temprana, confundiendo con la mucositis y siendo ineficaz el tratamiento administrado<sup>19</sup>. Por ello es importante la realización de toma de muestras para cultivo, sobre todo en presencia de situaciones de neutropenia, a fin de diferenciar infecciones bacterianas, víricas o fúngicas, ya que en numerosas

ocasiones, las infecciones localizadas en mucosas progresan hasta originar infecciones sistémicas que pueden hacer peligrar la vida en pacientes inmunocomprometidos.

### *Evaluación previa al tratamiento*

Uno de los aspectos más importantes para el oncólogo es evaluar el estado de la cavidad bucal de aquellos pacientes que van a recibir tratamiento con quimioterapia o radioterapia.

Teniendo en cuenta que las localizaciones más frecuentes donde existe peligro para las complicaciones orales son: mucosa, peridontio y dientes. En esta evaluación inicial sería deseable la participación del estomatólogo. Es importante el recabar información acerca de enfermedades pre-existentes que pueden verse agravadas con el tratamiento, como abscesos dentales, enfermedad dental con afectación periodontal, cálculos dentales, gingivitis... Mediante esta información podremos prevenir la aparición de complicaciones importantes minimizando sus efectos.

### *Prevención de la mucositis oral*

Es importante conocer las prácticas de higiene dental habituales en los pacientes para modificarlas, si es necesario, y para en lo posible minimizar los efectos sobre la mucosa dental y gingival. Uno de los aspectos más importantes es la eliminación de la placa bacteriana (material proteináceo, adherente y que puede ser colonizado tanto por flora normal bacteriana como por patógenos oportunistas<sup>20</sup>). Esta placa puede originar cálculos, pérdida de hueso dentario y sangrado gingival, que podrán colaborar a la aparición de sobreinfección bacteriana y las complicaciones derivadas de ella<sup>21</sup>. El empleo de soluciones bicarbonatadas con sal difícilmente podrán eliminar esta placa, por lo que es preferible que sea eliminada por el estomatólogo.

La inclusión en el equipo de un estomatólogo con experiencia oncológica permitirá reducir al mínimo las complicaciones orales mediante la evaluación previa al tratamiento. Este examen debe realizarse lo más pronto posible, antes de iniciar el tratamiento. Un plazo adecuado sería un mes antes del tratamiento contra el cáncer para permitir la cu-

ración adecuada de cualquier proceso dental previo. Si importantes son estas medidas, mucho más importante es que el paciente siga de forma continuada las recomendaciones establecidas para evitar las complicaciones orales<sup>22, 23</sup>.

La mayoría de los protocolos de higiene oral no medicados utilizan enjuagues frecuentes (cada 4-6 horas) con solución salina al 0,9%. Otras intervenciones comprenden cepillado dental con pasta de dientes, limpieza con hilo dental, hielo picado y enjuagues de bicarbonato de sodio. La obediencia del paciente al uso de estos agentes puede aumentarse al máximo con la supervisión integrada del profesional de atención a la salud.

La limpieza de dientes con cepillo e hilo dental representa dos métodos simples y rentables para controlar la placa bacteriana. La estrategia está diseñada para reducir el riesgo de infección oral de los tejidos blandos durante la quimioterapia. Sin embargo, estas intervenciones varían según las instituciones. Por ejemplo, los equipos oncológicos en algunos Centros promueven su uso, mientras que los equipos de otros prefieren que sus pacientes discontinúen el cepillado dental y el uso del hilo dental cuando los componentes sanguíneos periféricos disminuyen por debajo de los umbrales definidos (< 30.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>).

El control mecánico de la placa no sólo fomenta la salud gingival, sino que también puede disminuir el riesgo de exacerbación de la mucositis oral secundaria a la colonización microbiana en las superficies mucosas lesionadas.

La limpieza dental con cepillo e hilo dental debe realizarse en el marco de una supervisión diaria apropiada por el personal profesional. Los pacientes deben utilizar un cepillo de dientes de cerdas de nylon suave, dos o tres veces al día, con técnicas que limpien específicamente la porción gingival del diente y el surco periodontal, manteniéndolos libres de placa bacteriana. Enjuagar el cepillo en agua caliente por 15 ó 30 segundos durante el cepillado ablanda el cepillo y reduce el riesgo de ocasionar trauma. El enjuague oral con agua o solución salina tres o cuatro veces durante el cepillado ayuda aún más a quitar la placa dental que el cepillo haya movilizado, los enjuagues que contienen alcohol deben evitarse. Como los agentes saborizantes de la pasta pueden irritar los tejidos suaves orales, se debe considerar el uso de una pasta que tenga un sabor relativamente neutro. Los cepillos deben secarse al aire

entre usos. Aunque se ha sugerido el uso de desinfectantes, no se ha probado que su manejo rutinario para limpiar los cepillos tenga ningún valor. Se pueden utilizar cepillos ultrasónicos en vez de manuales, si se adiestra al paciente para utilizarlos adecuadamente.

Los pacientes que sepan usar bien el hilo dental, sin traumatizar los tejidos gingivales, pueden continuar su uso durante el curso de la quimioterapia. La limpieza con hilo dental permite quitar la placa bacteriana interproximal y fomentar la salud de las encías. Al igual que el cepillado dental, esta intervención debe realizarse bajo la observación diaria del personal para asegurar su inocuidad.

La cavidad oral debe limpiarse después de las comidas. Si hay xerostomía, la placa y el detrito de los alimentos pueden acumularse como resultado de la función salival reducida y podría ser necesario aumentar la frecuencia de la higiene dental. Hay que limpiar las dentaduras postizas todos los días con limpiadores adecuados y, además, deben cepillarse y enjuagarse después de las comidas. El enjuague de la cavidad oral podría ser insuficiente para la limpieza completa de los tejidos orales; a veces es necesario quitar la placa mecánicamente. Es preciso tener cuidado respecto al uso de varios dispositivos mecánicos de higiene que están a la venta; por ejemplo, los cepillos interproximales y las cuñas de madera pueden lesionar los tejidos orales que la quimioterapia ha vuelto más frágiles.

Es importante evitar la sequedad de los labios para reducir el riesgo de lesión al tejido. Esta afección se provoca por la respiración oral y la xerostomía secundaria a las medicaciones anticolinérgicas utilizadas para el manejo de las náuseas. Los productos para el cuidado de los labios contienen aceites y ceras y pueden resultar útiles. Las cremas y ungüentos a base de lanolina, sin embargo, parecen ser más eficaces en la protección contra este tipo de trauma.

### *Mucositis oral*

Los términos “mucositis oral” y “estomatitis” se usan a menudo de manera intercambiable al nivel clínico, pero no se refieren a procesos idénticos.

La **mucositis oral** describe una reacción inflamatoria a los agentes quimioterapéuticos o a la ra-

diación ionizante que se manifiesta específicamente como eritema o ulceraciones y puede verse exacerbada por factores locales.

La **estomatitis** se refiere a cualquier trastorno inflamatorio de los tejidos orales, incluso mucosa, dentición, periápices y periodontio. La estomatitis comprende, así, tanto infecciones de los tejidos orales como la mucositis definida anteriormente.

Esta enfermedad es autolimitante si no está complicada por infección y sana típicamente de 2 a 4 semanas después del cese de la quimioterapia citotóxica.

La evaluación sistemática de la cavidad oral después del tratamiento permite identificar temprano las lesiones. La higiene oral y otras medidas de atención secundaria son importantes para reducir al mínimo la severidad de la lesión.

### Manejo médico de la mucositis

#### **Enjuagues suaves**

- Solución salina al 0,9%.
- Solución de bicarbonato de sodio.
- Solución salina o de bicarbonato de sodio al 0,9%.

#### **Anestésicos tópicos**

- Lidocaína: viscosa, ungüento, aerosol.
- Benzocaína: aerosol, gel.
- Clorhidrato de diclonina al 0,5 ó 1,0%.
- Solución de difenhidramina.

#### **Agentes recubridores de la mucosa**

- Amphojel, Kaopectate.
- Agentes que forman película de hidroxipropilcelulosa.

#### **Analgésicos**

- Enjuague tópico de clorhidrato de benzhidramina.
- Fármacos opioides: oral, i.v. (bolo, infusión continua, PCA), parches.

#### **Agentes experimentales en investigación**

- Misoprostol (tópico).
- Terapia láser de baja energía (de helio y neón, de aluminio-galio-arseniuro, de galio arseniuro).
- Protegrinas y defensinas.
- Factor de crecimiento transformador de células B-3.
- Factor de crecimiento de queratinocitos.

- Lisofilina.
- Interleuquina-11.

### Recomendaciones prácticas para el tratamiento de las mucositis

- La dieta debe ser blanda, libre de especias y comidas saladas o ácidas. Deben evitarse las comidas calientes, ya que incrementan la maceración y esfácelo de la mucosa orofaríngea.
- Cepillo infantil suave tanto para los dientes como para la lengua.
- Torunda o el dedo índice protegido con guante o gasa. Es más inefectivo para eliminar la placa, pero puede ser más cómodo y de ayuda para la humidificación y ante signos de sangrado.
- Masticar piña o chicle sin azúcar.
- Para la humidificación, pequeños sorbos de agua, zumos de fruta con cubitos de hielo, manzanilla con limón (anestésico local y estimulante de la saliva, respectivamente) y/o salivas artificiales a base de metilcelulosa, esencia de limón y agua (fácilmente preparables por cualquier farmacéutico). Cabe utilizarlos con frecuencia, cada 2-4 horas. Una solución base de vaselina líquida, limón, manzanilla y hielo es útil y eficaz en estados más terminales o agónicos, pues la vaselina puede ser desagradable por la viscosidad.
- Como antiséptico inhibiendo la formación de la placa bacteriana, usar solución de clorhexidina 0,2% o **yodo solución acuosa** diluido en pequeñas cantidades cada 12 horas.
- El uso de anestésicos locales sobre las úlceras dolorosas mediante enjuagues bucales antes de cada comida, como la xilocaina viscosa (lidocaína) o topicaína en vaporizador.
- El diagnóstico y la detección precoz de candidiasis oral exige la utilización de solución de nistatina cada 4 horas, manteniendo el contacto con las lesiones al menos 15 minutos; se pueden luego ingerir alimentos; mantener el tratamiento durante 7-15 días (hasta 48 horas después de remisión de síntomas) y, algunas veces, ketoconazol por vía oral. Hay que recordar que aunque los síntomas desaparecen a los 7 días, es necesario continuar el tratamiento durante 14 días.
- Cuidados especiales de la prótesis dental, que favorece las infecciones. En caso de candidiasis hay que sumergirla cada noche en solución de hipoclorito al 1% si no hay metal o en solución de nistatina.
- Gargarismos de povidona yodada al 7,5% en casos de halitosis por boca séptica y/o neoplasia oral.
- El sucralfato es un fármaco protector de la mucosa gastroduodenal y parece ser eficaz también para disminuir la sintomatología asociada a la mucositis, cuando se utiliza en forma de enjuagues orales.

### BOCA SECA Y XEROSTOMÍA

La sequedad oral es uno de los hallazgos más comunes en una extensa variedad de situaciones clínicas en las que se incluye la terapia contra el cáncer. Esta sintomatología es secundaria a la disminución de secreción salival. En la ausencia de la función protectora de la saliva (control antimicrobiano, control del pH...), el riesgo de desarrollar enfermedades micóticas y caries dental se multiplica considerablemente<sup>24</sup>. Hay que tener presente, que esta afectación puede estar presente antes de iniciar tratamiento oncológico, ya que hay numerosas situaciones clínicas que pueden originar la xerostomía, como el Síndrome de Sjögren, sarcoidosis, etc. Igualmente existen numerosos fármacos de amplio uso, sobre todo en pacientes ancianos, que aumentan la sequedad de boca, por sus efectos anticolinérgicos que conducen a esta afectación<sup>25-28</sup>:

- Antihistamínicos.
- Antidepresivos.
- Antipsicóticos.
- Ansiolíticos.
- Antiparkinsonianos.
- Antihipertensivos.
- Descongestionantes.
- Diuréticos.
- Narcóticos.
- Meperidina

La ausencia de una adecuada salivación bucal ante estos tratamientos es característica. Asociado a este déficit podremos encontrar la existencia de caries dental. La mucosa oral aparece eritematosa, con zonas de atrofia en la región dorsal de la lengua in-

vadida, en ocasiones por el crecimiento de *Candida albicans*. Los síntomas asociados a estas alteraciones son: dificultad para masticar-deglutir alimentos sólidos y necesidad de ingerir continuamente pequeños sorbos de agua para poder articular palabras adecuadamente. Intolerancia a comidas ácidas o especiadas.

Entre los métodos de valoración se contempla el examen físico de la mucosa oral y la sialometría o medida de la secreción salival. La sialografía también puede ser útil para identificar cálculos y masas en las glándulas salivares, mediante la inyección de material radiopaco. Hay que tener cierta precaución con este método radiológico, ya que, utilizado en pacientes con xerostomía, puede dar lugar a la retención del material radiopaco, ocasionando síntomas dolorosos al no ser eliminado con normalidad por las glándulas salivares.

El tratamiento de la xerostomía inducida por la radioterapia incluye la administración de sustitutos salivares o estimulantes de la salivación.

#### Sustitutos de la saliva

- Agua.
- Preparaciones a base de glicerina, carboximetilcelulosa e hidroxietilcelulosa, soluciones de mucopolisacáridos.
- Saliva artificial.
- Estimulantes de la secreción salival o sialagogos, tales como caramelos sin azúcar, o agentes farmacológicos utilizados para estimular la secreción bromhexina, anethole-trithione, pilocarpina y, menos frecuentemente, betanecol.

### CANDIDIASIS BUCAL

La candidiasis oral es uno de los hallazgos más frecuentes en asociación con xerostomía. Se distinguen dos tipos: la candidiasis pseudomembranosa (puede manifestarse como placas blanquecinas sobre la superficie mucosa) y la candidiasis eritematosa (en forma de placas rojizas, que afectan más comúnmente a la superficie del paladar y dorso de la lengua, asociada en algunas ocasiones con fisuras).

El diagnóstico se realiza mediante la toma de muestras de las lesiones sospechosas y su visualización microscópica. La presencia de hifas y blastos-

poros confirmaran la existencia de candidiasis. Otra variedad en cuanto a su manifestación clínica puede ser la aparición de queilitis angular, que suele corresponder a una infección mixta (fúngica y bacteriana).

En cuanto a su tratamiento farmacológico, se basa en la utilización de antifúngicos: suspensión de nistatina oral o clotrimazol. O, en caso de afectación sistémica, fluconazol.

Aquellos pacientes que usan dentaduras postizas deben introducirlas, durante toda la noche, en solución de hipoclorito sódico al 1%. En el caso de que la dentadura tuviera partes metálicas, sería útil introducirla en soluciones de benzalconio. En caso de queilitis angular es eficaz la administración tópica de cremas a base de nistatina, triamcinolonas y clotrimazol.

#### Atención de higiene oral rutinaria

##### Cepillado de dientes\*

Cepillo de cerdas suaves de nylon (2-3 filas).

Cepillar 2-3 veces al día con el método Bass de limpieza del surco gingival.

Enjuague frecuente.

##### Dentífrico

Preferencia o tolerancia del paciente.

Se recomienda con flúor.

Emplear solución salina al 0,9% o agua si la pasta de dientes causa irritación.

##### Limpieza con hilo dental

Una vez al día.

Técnica atraumática con modificaciones según parezca necesario.

##### Enjuagues suaves

Salinos al 0,9%.

Solución de bicarbonato de sodio.

Solución salina de 0,9% más solución de bicarbonato de sodio.

Enjuague, manténgalo en la boca y expectore.

Repita cada 2-4 horas o según sea necesario para el dolor.

##### Fluoruro

Gel neutral de fluoruro de sodio al 1,1% o gel de

\* El cepillo de dientes eléctrico o ultrasónico es aceptable si el paciente puede utilizarlos sin causar trauma.

fluoruro estanoso al 0,4%: aplíquelos con cepillo 2-3 minutos, y enjuague suavemente la boca. Aplíquelo una vez al día.

### **Enjuagues antimicrobianos**

Enjuague oral de clorhexidina al 0,12 tópicos 0,2%.

Enjuague oral de povidona yodada.

Enjuague, manténgalos en la boca 1-2 minutos y expúlselos. Repita 2-4 veces al día dependiendo de la severidad de la enfermedad periodontal

Los pacientes que utilizan prótesis dentales móviles o dispositivos ortodónticos corren el riesgo de dañar la mucosa o provocar infección.

Pautas para el manejo de dentaduras postizas y dispositivos ortodónticos en los pacientes que reciben terapia contra el cáncer

- Reduzca su uso al mínimo durante los primeros días después de la quimioterapia.
- Póngaselo preferentemente y en exclusiva para comer.
- Límpielo dos veces al día con un cepillo suave y enjuáguelo bien.
- Remójele en soluciones antimicrobianas cuando no lo esté usando.
- Realice los procedimientos rutinarios de atención y cuidado a la mucosa oral cuando no tenga los dispositivos puestos: 3-4 veces al día.
- No use los dispositivos mientras duerme ni durante períodos en los que tenga dolor en la cavidad oral.
- Las dentaduras postizas pueden usarse durante el uso tópico de los medicamentos necesarios para el cuidado oral (p. ej., antifúngicos)
- Los dispositivos ortodónticos: aparatos, alambres, retenedores, etc., deben excluirse hasta que sane la mucositis oral.

### **DIARREA INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA**

Incide frecuentemente durante el tratamiento con quimioterapia, y está especialmente relacionada con determinados agentes como: 5-Fluorouracilo, metotrexate, Ara-C, iridotecán (CPT-11).

Esta toxicidad, en la mayoría de las ocasiones, es considerada como autolimitada y cede una vez suspendida la medicación. La diarrea relacionada con la administración del iridotecán, en ocasiones es de carácter secretor, siendo necesaria la administración, de forma profiláctica, de sulfato de atropina así como de loperamida en forma precoz y ante la aparición de los primeros síntomas diarreicos. Este tipo especial de diarrea a veces se complica con cuadros de deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas de fatal desenlace.

Sin embargo, en la mayor parte de los casos, la diarrea no complicada suele ceder con la suspensión temporal del tratamiento y la utilización de una hidratación y reposición hidroelectrolítica adecuadas. En casos refractarios, la utilización de octeótrido parece haber demostrado su utilidad.

### **DIARREA INDUCIDA POR LA RADIOTERAPIA (ENTERITIS POR RADIACIÓN)**

La enteritis por radiación es un trastorno funcional del intestino grueso y delgado que tiene lugar durante o después de un tratamiento de radioterapia al abdomen, pelvis o recto.

El intestino grueso y delgado son muy sensibles a las radiaciones ionizantes. Aunque la probabilidad de control del tumor aumenta a medida que se intensifica la dosis de radiación, también aumenta el daño a tejidos normales. Efectos secundarios agudos en los intestinos aparecen aproximadamente al llegar a los 1.000 cGy. Puesto que las dosis curativas para varios tumores abdominales o pelvianos oscilan entre 5.000 y 7.500 cGy, existe la probabilidad alta de que aparezca enteritis<sup>29</sup>.

Prácticamente todos los pacientes sujetos a radiación al abdomen, la pelvis o el recto presentarán signos de enteritis aguda. Las lesiones, clínicamente evidentes durante el primer curso de radiación y hasta 8 semanas después se consideran agudas<sup>30</sup>. La enteritis por radiación crónica puede presentarse meses y hasta años después de haber finalizado la terapia o puede empezar como enteritis aguda y persistir después del cese de tratamiento. Solamente entre un 5 y un 15% de las personas tratadas con radiación al abdomen desarrollarán problemas crónicos.

Existen varios factores que contribuyen a la aparición y gravedad de la enteritis por radiación. Entre éstos se encuentran:

1. Dosis y fraccionamiento.
2. Tamaño y grado del tumor.
3. Volumen de intestino normal tratado.
4. Quimioterapia concomitante.
5. Implantes intracavitarios de radiación.
6. Variables individuales de cada paciente: cirugía previa abdominal o pelviana; hipertensión; diabetes mellitus; enfermedad inflamatoria pelviana; nutrición inadecuada.

### Manejo médico de la enteritis aguda

El manejo médico incluye el tratamiento de la diarrea, la deshidratación, malabsorción y malestar abdominal o rectal. Los síntomas, por lo general, se alivian con fármacos antidiarreicos, por ejemplo, loperamida, colestiramina, cambios en la alimentación y descanso. Si los síntomas se tornan severos a pesar de estas medidas, se justificará considerar una interrupción del tratamiento.

Además de lo anterior, el alivio del dolor abdominal puede lograrse mediante el uso de narcóticos. Si existe proctitis, una espuma de esteroides aplicada en el recto puede ofrecer alivio de los síntomas. Finalmente, si los pacientes con cáncer pancreático presentan diarrea durante la radioterapia, deberán ser evaluados para saber si es necesario reemplazar las enzimas pancreáticas por vía oral, ya que su sola deficiencia puede causar estos trastornos.

### Función de la nutrición en la enteritis aguda

El daño a las vellosidades intestinales debido a la radioterapia da lugar a una reducción o pérdida de enzimas, siendo la lactosa una de las más importantes. La lactasa es esencial en la digestión de la lactosa. Aunque no hay evidencia de que una dieta restringida de lactosa prevenga la enteritis por radiación, una dieta pobre en lactosa, baja en grasas y en residuos, puede ser una modalidad eficaz para el control de los síntomas.

### Alimentos que se recomienda evitar

- Leche y productos lácteos. Las excepciones son la leche fermentada y yogur que, a menudo, son tolerados, ya que la lactosa disminuye

debido a la fermentación por el lactobacillus. El queso puede ser tolerado, ya que la lactosa se elimina con el suero de la leche, cuando se separa la cuajada del queso. Los sustitutos y leches preparadas sin lactosa pueden emplearse.

- Pan y cereal de salvado entero.
- Nueces, almendras, avellanas y otras semillas.
- Alimentos fritos o altos en grasa.
- Frutas frescas y secas y algunos jugos de frutas, como el jugo de ciruelas.
- Hortalizas crudas.
- Productos de pastelería muy ricos en azúcar y grasa. Palomitas de maíz, patatas fritas
- Especias y hierbas de sabor fuerte.
- Chocolate, café, té y bebidas gaseosas con cafeína.
- Alcohol y tabaco.

### Alimentos recomendados

- Pescados, aves y carnes que estén cocinadas, asadas u horneadas.
- Plátanos, compota de manzana, manzanas peladas, jugos de manzana y de uva.
- Pan blanco y tostado.
- Pastas.
- Patatas horneadas, hervidas o en puré.
- Hortalizas cocinadas livianas, tales como puntas de espárragos, habichuelas, zanahorias, espinacas y calabacín.
- Queso procesado hipograso, huevos, leche fermentada y yogur.

### Ideas útiles

- Ingerir los alimentos a la temperatura ambiente (20-30 °C).
- Beber unos 2.500-3.000 cc de líquido por día. Bebidas sin gas.
- Agregar nuez moscada a los alimentos, lo que ayudará a reducir la movilidad del tracto GI.
- Comenzar una dieta baja en residuos el primer día de tratamiento con radioterapia.

### Diagnóstico de enteritis crónica por radiación

Solamente entre el 5 y el 15% de los pacientes que reciben irradiación abdominal o pelviana des-

arrollará enteritis crónica. Los signos y síntomas incluyen dolor abdominal cólico, diarrea con sangre, tenesmo, esteatorrea, pérdida de peso, náusea y vómitos. Menos comunes son la obstrucción intestinal, las fistulas, la perforación intestinal y la hemorragia rectal masiva. Los signos y síntomas iniciales aparecen dentro de 6 a 18 meses después de la radioterapia. Los resultados radiográficos objetivan espesamiento submucoso, estenosis simples o múltiples, adhesiones y formación de senos o fistulas.

El diagnóstico de enteritis crónica por radiación puede ser difícil de establecer. Es necesario descartar clínica y radiológicamente los tumores recurrentes. Requiere un aporte nutricional altamente especializado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Información en PDQ sobre cuidado médico para Profesionales de la Salud. Cancer Net. A Service of National Cancer Institute.
2. Stewart DJ. Nausea and vomiting in cancer patients. In: Kucharczyk J, Stewart DJ, Miller AD, eds. Nausea and vomiting: recent research and clinical advances. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:177.
3. Carey MP, Burish TG. Etiology and treatment of the psychological side effects associated with cancer chemotherapy: a critical review and discussion. *Psychological Bulletin*. 1988; 104(3):307-325.
4. Lyles JN, Burish TG, Krozely MG et al. Efficacy of relaxation training and guided imagery in reducing the aversiveness of cancer chemotherapy. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1982; 50(4):509-524.
5. Morrow GR, Morrell C: Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *New England Journal of Medicine*. 1982; 307(24): 1476-1480.
6. Schubert MM, Epstein JB, Peterson DE: Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4<sup>th</sup> ed., St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc. 1998. Pp. 644-655
7. Bakemeier RF, Oazi R. Basic concepts of cancer chemotherapy and principles of medical oncology. In: Rubin P (ed): *Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach For Physicians and Students*, 7<sup>th</sup> ed, pp. 105-116. Philadelphia, WB Saunders, 1993
8. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology*. 1998; 34(1):39-43.
9. Sonis ST, Costa JW Jr., Evitts SM et al. Effect of epidermal growth factor on ulcerative mucositis in hamsters that receive cancer chemotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*. 1992; 74(6):749-755.
10. Sonis ST, Lindquist L, Van Vugt A et al. Prevention of chemotherapy-induced ulcerative mucositis by transforming growth factor beta 3. *Cancer Research*. 1994; 54(5):1135-1138.
11. Sonis S, Muska A, O'Brien J et al. Alteration in the frequency, severity and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamsters by interleukin-11. *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology*. 1995; 31B(4):261-266.
12. Keith JC Jr, Albert L, Sonis ST et al. IL-11, a pleiotropic cytokine: exciting new effects of IL-11 on gastrointestinal mucosal biology. *Stem Cells*. 1994; 12 (suppl 1):79-90.
13. Toth BB, Martin JW, Fleming TJ. Oral and dental care associated with cancer therapy. *Cancer Bull*. 1991; 43:397-402.
14. Greenberg MS, Cohen SG, McKittrick JC et al. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982; 53:32-36.
15. King GE, Toth BB, Fleming TJ. Oral dental care of the cancer patient. *Tex Dent J*. 1988; 105:10-11.
16. Toth BB, Frame RT. Dental oncology: The management of disease and treatment-related oral/dental complications associated with chemotherapy. *Curr Probl Cancer*. 1983; 7:7-35.
17. Toth BB, Martin JW, Fleming TJ. Oral complications associated with cancer therapy: An M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Periodontol*. 1990; 17:508-515.
18. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology*. 1991; 5:11-18.
19. Tang ITL, Shepp DH. Herpes simplex virus infection in cancer patients: Prevention and treatment. *Oncology*. 1992; 6:101-109.
20. Toth BB, Fleming TJ. Oral care for the patient with cancer. *Highlights Antineoplastic Drugs*. 1990; 8(2):27-35.
21. Peterson DE, Minah GE, Overholser CD et al. Microbiology of acute periodontal infection in myelosuppressed cancer patients. *J Clin Oncol*. 1987; 5:1461-1468.
22. Epstein JB: Infection prevention in bone marrow transplantation and radiation patients. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 1990; 9:73-85.
23. Woo SB, Matin K. Off-site dental evaluation program for prospective bone marrow transplant recipients. *Journal of the American Dental Association*. 1997; 128(2):189-193.
24. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S et al. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med*. 1991; 90:701-706.
25. Wu AJ, Ship JA. A characterization of major salivary gland flow rates in the presence of medications and systemic diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Path*. 1993; 76:301-306.
26. Sreebny LM, Yu A, Green A et al. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1992; 15:900-904.
27. Sreebny LM. Recognition and treatment of salivary induced conditions. *Int Dent J*. 1989; 39:197-204.
28. Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP. Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1993; 21:390-397.
29. Pérez CA, Brady LW. Eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1987.
30. O'Brien PH, Jenrette JM, Garvin AJ. Radiation enteritis. *American Surgeon*. 1987; 53(9):501-504.