
Toxicidad en el área de O.R.L.

Tipos de toxicidad y escalas de valoración

C. Peña Sánchez

Introducción

La **radioterapia** es uno de los pilares básicos del tratamiento estándar de los tumores de cabeza y cuello, con unos índices de control local de la enfermedad y de supervivencia sobradamente conocidos. Asimismo, también es conocido que este control lleva asociada la aparición, ineludible hasta el momento, de **efectos secundarios** más o menos intensos, o lo que es lo mismo = **toxicidad**. Según J. Parsons cuando hablamos de toxicidad, o efectos secundarios estamos hablando de índice terapéutico. La toxicidad es "la otra mitad" de este índice terapéutico¹.

Tanto su incidencia como su severidad son variables. Esto se debe no sólo a los factores relacionados con el tratamiento o con las características propias del paciente, sino al hecho de que la mayoría de los datos sobre incidencia de toxicidad proceden de ensayos clínicos en los que esto era un objetivo secundario. Por otro lado la forma de recogerla es muy dispar entre los distintos grupos de trabajo. Por ejemplo, en lo que se refiere a la mucositis, los G^o I-II no suelen recogerse, o se hace de una forma irregular, por lo tanto los datos de los que se dispone son parciales, sobre todo mucositis G^o III-IV.

Clasificación

Históricamente la toxicidad derivada del tratamiento radioterápico se ha separado en dos grandes grupos: agudos y crónicos. En la actualidad la tendencia es a evitar esta diferenciación tan artificiosa y considerar la toxicidad como un espectro continuo, aunque a efectos de clasificación es necesario delimitar alguna frontera. Así la definición clásica de efectos agudos y crónicos es la siguiente:

Agudos: aparecen durante el tratamiento o en el periodo inmediatamente posterior a la irradiación. Siguiendo los criterios del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) y del

NCI, publicados en la guía CTC (Common Toxicity Criteria), se considera toxicidad aguda a toda aquellas alteraciones ocurridas antes de los 90 días de finalizado el tratamiento².

Crónicos o tardíos: aparecen meses o años tras el tratamiento, poniendo la barrera en los 90 días.

Efectos tardíos consecuentes: también históricamente, se considera que ambos tipos de efectos están disociados; es decir, la gravedad de los efectos agudos no tiene porqué condicionar ni ser predictiva de la severidad de los crónicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta otro grupo de efectos secundarios que no puede englobarse en ninguno de los anteriores. En el área que nos ocupa, la toxicidad derivada de los ensayos clínicos que prueban esquemas más agresivos de tratamiento ha permitido observar modificaciones en cuanto a la latencia de estos fenómenos. En muchos de ellos han aparecido lo que se denomina "**efectos tardíos consecuentes**", es decir, efectos tardíos que siguen inmediatamente a la toxicidad aguda. Aparecen cuando tiene lugar una completa denudación de la capa basal epitelial y no quedan células basales capaces de regenerar el tejido dentro del campo de tratamiento. Esto retrasa considerablemente la recuperación de las lesiones puesto que ha de hacerse a partir de las células sanas de la periferia. Aparece, por tanto, una curación retardada de los efectos agudos (el mas frecuente la mucositis) y una aparición temprana de los crónicos (necrosis de tejidos blandos o hueso, edema linfático o aumento de las complicaciones quirúrgicas post-RT).

Antes de pasar a revisar cada uno de los posibles efectos secundarios, nos detendremos en las escalas de evaluación de los mismos y en los criterios que se siguen para determinarlas.

Escalas de Toxicidad

El reconocimiento y la clasificación de la toxicidad causada por los tratamientos antineoplásicos es uno de los aspectos más importantes de la práctica de la oncología radioterápica y un objetivo crítico en los análisis clínicos (3). Con este objetivo surgieron y han evolucionado las escalas de toxicidad (Tabla I).

Evolución de las escalas de toxicidad

Los efectos de la irradiación se describieron por primera vez entre 1890 y 1900; desde entonces las definiciones y,

TABLA I

Evolución de las escalas de evaluación de toxicidad

Sistema	Escalas de toxicidad, evolución		
	nº criterios	Órganos	Terapéutica
WHO (1979)	28	9	QT
CTC (1983)	18	13	QT
RTOG/EORTC agudos (1984)	14	13	RT
RTOG/EORTC tardíos (1984)	16	13	RT
LENT/SOMA tardíos (1995)	152	22	RT
CTC v 2.0 (1998)	264	27	todos*
CTC v 3.0 (2002)	> 300		todos*

(*) RT, QT, cirugía, It^{os} biológicos³.

sobre todo las escalas se han modificado de forma considerable.

El primer intento de estandarizar los criterios de evaluación se realizó en la década de 1980. La Organización Mundial de la Salud publicó las primeras recomendaciones para clasificar la toxicidad aguda. Se consideraron 28 ítems abarcando 9 órganos o sistemas⁴.

En 1983, el NCI elaboró una nueva escala para evaluar los efectos secundarios derivados de la quimioterapia que denominó "Common Toxicity Criteria" o CTC. Incluía 49 ítems en 13 categorías (órganos). Poco después, la RTOG desarrolló la "Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria" para los efectos agudos relacionados con la radioterapia⁵. Para los efectos crónicos se introdujo, como un apéndice, la escala del RTOG/EORTC de 1984.

Desde la mitad de los años 80 la mayoría de los ensayos clínicos en cáncer de cabeza y cuello han empleado alguna de estas escalas. Algunos grupos de trabajo han venido empleando otras escalas de evaluación como la diseñada por el Instituto Nacional del Cáncer de Canadá (NCIC), o el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Cada uno de estos sistemas se diferencia en varios puntos de los demás, por lo que resulta difícil realizar estudios comparativos entre los distintos grupos de trabajo.

En 1995, los grupos cooperativos RTOG/EORTC desarrollaron la escala LENT/SOMA para los efectos tardíos de la radioterapia. Esta escala es probablemente la más utilizada dada su amplitud y fácil utilización.

La escala de toxicidad de 1984 de la RTOG evaluaba 5 órganos críticos en cabeza y cuello: mucosa, piel, glándulas salivares, faringe/esófago y laringe. En la actualidad la RTOG ha incluido la toxicidad auditiva y óptica entre los efectos agudos en el área de cabeza y cuello. Igualmente está revisada y actualizada la escala de toxicidad crónica. Ambas se pueden encontrar en la página web de la RTOG^{6,7}.

En 1998, el NCI publicó una nueva versión -CTC v2.0- con intención de mejorar y hacer más comprensivas las escalas previas. Evalúan al menos 30 toxicidades individuales que pueden darse de forma habitual en los tratamientos por cáncer de cabeza y cuello, aunque incluidos en distintos epígrafes. Incluye más de 260 efectos adversos individuales, con más de 100 de los mismos aplicables a la radioterapia. Por ejemplo la dermatitis rásica se incluye en el grupo de "dermatología/piel", la disfagia en "gastrointestinal",... En

cuanto al dolor, que habitualmente se incluye en la escala de la RTOG como elemento descriptivo, se evalúa ahora por separado de otros efectos secundarios, pudiendo encontrar en la categoría de dolor un apartado para el dolor por radiación. La toxicidad de faringe y esófago se ha dividido en dos criterios separados, incluidos en la categoría gastrointestinal como "disfagia-faríngea relacionada con radiación. La toxicidad laríngea se encuentra incluida en el grupo de toxicidad pulmonar y se denomina "cambios en la voz/estridor/laringe", con una nota a pie de página para separarla de la clasificación de la tos y la mucositis. El oído se ha dividido en canal audivo externo, oído medio y oído interno y se encuentra en el grupo de "auditivo/audición". Las glándulas salivares y las mucosas (ahora conocidas como mucositis debida a radiación) están en la categoría "gastrointestinal". En cuanto a la mucositis rásica ha habido algunas modificaciones para clarificar conceptos anteriores, sobre todo a la hora de diferenciar los términos mucositis y estomatitis. En la CTC v. 2, la última se describe en relación con la QT y la mucositis con la RT, se codifican separadamente dentro del epígrafe del órgano afecto (colitis, esofagitis, gastritis, etc). El aumento en el número de ítems se debe a la subdivisión de algunos apartados previos que eran confusos. No se ha realizado cambio alguno en la clasificación de la severidad, que consta de 5 grados:

G^o 0 = ausencia de toxicidad

G^o 1 = toxicidad leve

G^o 2 = toxicidad moderada

G^o 3 = toxicidad severa e indeseable

G^o 4 = toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante

G^o 5 = muerte tóxica

Otro punto interesante incluido en esta escala es la posibilidad de diferenciar la toxicidad en cuanto a su origen (RT, QT, CR). En los pacientes que reciben tratamientos combinados de RT-QT se usan "los criterios que mejor definan el evento". Habitualmente los derivados de la RT se circunscriben al campo de tratamiento, mientras que los derivados de la QT son más difusos (ej: mucositis vs estomatitis)⁴, aunque ambas terapéuticas puedan potenciarse mutuamente.

En abril de 2002, en ST. Petersburg, se desarrolló el Late Effect Workshop (LENT IV), inicialmente para efectos crónicos. Surgió, sin embargo la versión 3 de los CTC, con más de 300 nuevos criterios, que ya incluye tanto los efectos agudos como los crónicos. En la creación de este documento han participado las principales organizaciones mundiales del campo de la oncología: EORTC, RTOG, NCI, ACOSOG (American College of Surgeons Oncology Group), ESTRO, ASTRO,... este documento está también disponible en la web⁹.

Tipos de toxicidad

Como en cualquier área anatómica, los diferentes tipos de toxicidad vienen determinados por los órganos y tejidos sanos -de riesgo- incluidos en los campos de irradiación necesarios para el tratamiento. En el área de cabeza y cuello estos son los siguientes:

- piel y tejido celular subcutáneo
- mucosas
- glándulas salivares
- ojo

- oído
- laringe
- tiroides
- articulación temporo-mandibular
- tejidos blandos
- médula cervical

Dada la gran cantidad de síndromes clínicos que podemos encontrar en esta área se comentaran exclusivamente los que presentan una mayor incidencia clínica. De entre todos los que podemos encontrar en este área anatómica, la mucositis y la xerostomía son definitorios de los tratamientos radioterápicos en el área de cabeza y cuello. Algunos autores han sugerido que la xerostomía podría predisponer al desarrollo de mucositis o aumentar su severidad ya que se pierde el efecto protector de la mucina sobre la mucosa y la disminuye la actividad antimicrobiana de la saliva, la secreción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico y fibroblástico. Sin embargo, todos los datos disponibles en la actualidad apuntan a que probablemente se trate de acontecimientos biológicamente independientes durante las primeras etapas de su desarrollo que se potencian posteriormente.

Mucosas

La mucosa de las vías aero-digestivas superiores es especialmente sensible a la acción de la irradiación. En condiciones normales tiene una coloración rosada más o menos intensa dependiendo del grosor del epitelio y de la cantidad de capilares que pasen bajo la capa basal.

Bases biológicas y patogenia

La mucosa normal del tracto aero-digestivo superior es un tejido en constante renovación a expensas de las células de la capa basal. El proceso biológico desencadenado por el daño directo a las células en división del epitelio da lugar, en última instancia, a la depleción de la capa basal. Su desarrollo se considera modulado por el sistema inmune, procesos inflamatorios y las posibles sobreinfecciones por la flora oral bacteriana y fúngica¹⁰.

Este proceso es, en realidad, la suma de otros muchos procesos que se dan en la mucosa como consecuencia de la acción de la radiación.

En primer lugar el **daño vascular** –daño capilar– mediado por apoptosis endotelial, juega un papel fundamental. La alteración del endotelio vascular precede al desarrollo clínico de la mucositis radioinducida, aunque los estudios experimentales demuestran que prácticamente todas las células y tejidos de la mucosa participan en el desarrollo de la misma, incluyendo la matriz extracelular. La secuencia de acontecimientos es tal que puede decirse que ninguno ocurre de forma aislada. Es más, parece que hubiera interacciones entre varios componentes mucosos, incluyendo los relativos al entorno externo de mucosa¹¹.

El examen histopatológico de la mucositis revela ulceraciones superficiales, pudiendo encontrar en las áreas de mucositis⁴:

- infiltrado inflamatorio
- aparición de fibrina
- exudado intersticial
- detritus celulares

Cuadro clínico = Mucositis

El más llamativo es, probablemente, el derivado de la mucositis oral que puede llegar a ser muy intenso, con dolor en toda la mucosa oral, dolor dental y disfagia. Afecta sobre todo a la cavidad oral y a la faringe que son las áreas más frecuentemente incluidas en los campos de tratamiento, pero afectará a la mucosa de cualquier localización que se irradie (fosas nasales, esófago,..). Se da en todos los pacientes que reciben tratamiento RT o RT/QT por un tumor de cabeza y cuello, con mayor o menor intensidad. Es un grave problema puesto que aumenta la morbilidad y el coste del tratamiento por lo que se considera la única *toxicidad dosis-limitante*¹.

La odinofagia y el dolor aparecen a las 2-3 semanas mejorando después aunque continúe el tratamiento radioterápico y no desaparece del todo hasta 2-3 semanas después. Al mes casi todos los pacientes están libres de toxicidad, aunque algunos pacientes necesitan más tiempo, sobre todo si han recibido QT concomitante o se han tratado con fraccionamientos alterados.

En el caso de haber recibido braquiterapia sobre la cavidad oral, la mucositis se produce en la 1ª semana tras el implante y se hace máxima a los 15 días, durando aproximadamente 1 mes.

Las localizaciones más frecuentes y más tempranamente afectadas son: paladar blando, pilares amigdalinos, mucosa yugal, borde lateral de la lengua, paredes faríngeas y algunas zonas de la laringe, excepto las cvs verdaderas¹.

En tumores de paladar blando y amígdala se puede observar, en la primera semana de tratamiento, la afectación de la zona tumoral ("tumoritis").

También es frecuente observar zonas de mucositis severa alrededor de los implantes dentales metálicos debido a los electrones de baja energía dispersados (backscattered).

En la exploración del paciente vamos observando las fases clínicas de los procesos histológicos y celulares anteriormente descritos.

Durante la primera semana del tratamiento, aparece un eritema de la mucosa que puede corresponderse con la fase de infiltrado inflamatorio (G^o I).

Al ir depleccionándose la capa basal comienzan a formarse pseudomembranas que tienen un aspecto opalescente y blanquecino (G^o II) lo que las hace fácilmente confundibles con candidiasis. Es la fase de mucositis parcheada. Las células basales tardan aproximadamente 2 semanas en madurar por lo tanto las pseudomembranas aparecen en la 2ª semana de tratamiento.

A medida que las lesiones anteriores crecen, contactan entre sí apareciendo las pseudomembranas confluentes –3ª semana– (G^o III). A partir de este momento comienza la recuperación con la maduración de las células basales sanas que no hubieran sido dañadas inicialmente, excepto que se añada sobreinfección con lo que las pseudomembranas pueden volverse amarillentas o grisáceas.

La curación de este proceso comienza con una señal procedente de la matriz extracelular. La regeneración de la stem cell permite la reepitelización y resolución de las úlceras. Sin embargo, existe un límite a la capacidad de los tejidos normales para reparar los efectos agudos de los tratamientos citotóxicos y, a veces, la depleción de la capa basal es más profunda de lo habitual, con lo que la curación se dilata en el tiempo y puede progresar a necrosis de los tejidos blandos o incluso del hueso subyacente (G^o IV).

Es difícil diferenciar la mucositis ocasionada por RT o por QT desde el punto de vista exploratorio salvo por la distribución. En el primer caso se limita al campo de tratamiento, definido por un "anillo" de eritema intenso, mientras que en el caso de QT se encuentra diseminada a lo largo de toda la mucosa aero-digestiva.

La mucositis es sensible a los cambios en la dosis por fracción: con dosis de 1,7-1,8 Gy por fracción generalmente sólo hay eritema o como mucho alguna placa blanquecina o pseudomembrana, incluso con grandes volúmenes irradiados. Si aumentamos a 2 Gy casi todos los pacientes desarrollan mucositis con importante clínica y alteración de la nutrición.

La incidencia de mucositis severa (g^o 3-4) varía de unas publicaciones a otras, desde el 60% en pacientes que reciben RT estándar hasta más del 90% en los tratados con fraccionamientos alterados o RT-QT.

Aún cuando los índices de mucositis severa sean bajos, la trascendencia clínica es siempre alta, ya que para el paciente este es probablemente el efecto secundario que más discomfort le ocasiona.

La **alteración del sentido del gusto** aparece aproximadamente en la 1^a semana de tratamiento y progresa rápidamente entre los 20 y los 40 Gy. Esto se debe a la afectación de las papilas gustativas presentes en la mucosa lingual. Tras el t^o se recuperan aproximadamente en 4 meses, aunque en algunos pacientes persisten pequeñas alteraciones del sentido del gusto o disgeusia de forma crónica.

Todo esto compromete la situación del enfermo con deterioro de la nutrición y predisposición a las sobreinfecciones de la cavidad oral, entorpeciendo finalmente el desarrollo adecuado del tratamiento. La mucositis severa puede ocasionar interrupciones del mismo o reducción en la dosis, lo que puede comprometer la supervivencia y el control loco-regional, sobre todo si el retraso es > 5 días.

La mucositis es el principal impedimento en los proyectos de intensificación de tratamiento. El dolor ocasionado por la mucositis es generalmente severo necesitando tratamientos agresivos y métodos invasivos de alimentación y la consiguiente hospitalización. Aproximadamente el 35% de los pacientes en t^o QT con G^o 3-4 no pueden recibir el siguiente ciclo de QT, o reciben una dosis menor. El 70% necesitan alimentación enteral y aproximadamente el 60% tiene que ingresar (10). Además hay que añadir la medicación de soporte necesaria (narcóticos, antibióticos,...) todo lo cual encarece sensiblemente los tratamientos.

Lo habitual es que la mucositis tenga exclusivamente un curso agudo, subagudo como mucho en caso de casos especialmente severos que tardan en recuperarse.

Los efectos crónicos de la radiación sobre las mucosas del tracto aero-digestivo superior son palidez y adelgazamiento de la misma, con pérdida de la flexibilidad, induración de la mucosa y a veces úlceras crónicas con exposición del hueso subyacente y los tejidos blandos, aunque esto es más raro, de hecho no suele haber mucositis crónica especialmente relevante, incluso con dosis altas entre 66 y 70 Gy.

Glándulas salivares

La afectación de las glándulas salivares es el otro gran inconveniente de los tratamientos radioterápicos del área que nos ocupa. Su incidencia puede superponerse a la de la mucositis y, aunque sus consecuencias clínicas no son tan gra-

ves en el periodo agudo de su desarrollo, si ocasionan un importante deterioro de la calidad de vida a largo plazo. Podemos observar dos tipos de toxicidad:

Sialoadenitis

En las 1^ª 12 horas de tratamiento se observa un aumento del tamaño de las glándulas salivares incluidas en el campo de t^o; generalmente es asintomático, aunque puede ocasionar molestias leves locales sin clínica general (diagnóstico diferencial con parotiditis infecciosa), se acompaña de aumento de la amilasa en suero. Es más manifiesto en las glándulas submandibulares que en las parótidas y generalmente desaparece 1-2 días después¹.

Xerostomía

La xerostomía, o boca seca, es el otro efecto secundario más frecuentes entre los pacientes que reciben tratamiento radioterápico por un cáncer del área ORL. Se puede definir como la disminución objetiva del flujo salivar y la alteración de su composición cualitativa.

Los órganos productores de saliva son las glándulas salivares, mayores y menores. Hay 3 pares de glándulas salivares mayores: las parótidas, las submandibulares y las sublinguales. Las glándulas parótidas son puramente serosas, mientras que las submandibulares y las sublinguales presentan un componente seroso y un componente mucoso. Estos tres pares de glándulas proveen de la mayor parte de la saliva secretada en respuesta a un estímulo externo. Las glándulas salivares menores están repartidas por toda la cavidad oral, podemos encontrarlas en el espacio sublingual, en el paladar blando,...

Histopatología

Las características de una glándula salivar irradiada son: atrofia acinar e inflamación crónica. La fibrosis y la inflamación crónica se encuentran en áreas periductales e intralobulillares, mientras que el sistema ductal permanece relativamente intacto.

Fisiopatología de la disfunción salivar

Las células de las glándulas salivares tienen un bajo índice mitótico, existe poco recambio celular. Teniendo en cuenta esto, se podría pensar que las glándulas salivares son radio-resistentes; sin embargo los cambios en la saliva aparecen bien pronto en el curso del tratamiento radioterápico (efectos tempranos) lo que indica que el tejido glandular es radiosensible, al menos en un sentido funcional.

Las células acinares serosas son mucho más sensibles a la irradiación que las mucosas, lo que ocasionando la reducción inicial del contenido acuoso de la saliva en relación con la mucina, otras proteínas, y el contenido mineral. Esto da lugar a una saliva pegajosa referida por pacientes poco después del inicio del tratamiento. Con el tiempo el componente mucoso también disminuye y la saliva pegajosa desaparece.

Dada la localización de los tumores primarios y de la distribución de la red linfática regional, las glándulas salivares de la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se encuentran dentro de los campos de irradiación.

La extensión de la alteración salivar inducida por radiación depende de varios factores: campo de irradiación, dosis total, funcionalidad inicial de la glándula y volumen de la

misma expuesta. Este último es el principal determinante de la alteración, por este motivo es tan importante proteger las glándulas salivares siempre que sea posible.

La mayor parte de los estudios encuentra una correlación entre la dosis media recibida por la glándula y la alteración de la función. La RTOG ha definido como máximo aceptable una reducción del flujo salival respecto de los niveles pret^o del 25%; para no sobrepasar este límite se considera una dosis permisible a parótida de entre 16 y 39 Gy como dosis media a las parótidas¹³.

La mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello recibe una dosis total de 50-70 Gy como dosis curativa. Tras 2-3 semanas de tratamiento RT convencional la producción de saliva se ve reducida de forma importante. Valdez¹¹ demostró que la disminución de saliva, tanto en reposo como tras estimulación, es un hecho dosis-dependiente.

Es un efecto secundario de larga duración, la necrosis acinar y la atrofia de la glándula progresan hasta 6-8 meses tras RT, con lo que la clínica también continúa acentuándose. Aunque se puede observar una mejoría de la clínica, al menos en parte, a los 2 años del tratamiento. Esto se da fundamentalmente en los casos en los que se pudo proteger más de la mitad de la glándula parótida con RT convencional y en los trabajos publicados de IMRT.

Clínica

El tratamiento radioterápico no sólo ocasiona una importante disminución en el volumen de saliva secretado a diario, sino que también cambia su composición, aumentando la concentración de sodio y disminuyendo el pH, con lo que se favorece la proliferación de las levaduras de la cavidad oral, además de las caries (aunque sólo se traten las submandibulares y la sintomatología subjetiva sea leve, las caries aparecen siempre y es necesario realizar profilaxis fluorada).

En la primera semana de irradiación, después de 5 a 10 Gy, el flujo salival disminuye entre un 60% y un 90%, con recuperación posterior si la dosis de irradiación es moderada. La saliva se vuelve viscosa y mucosa, indicando que algunas acinis mucosos están todavía funcionantes. La mayoría de los pacientes experimenta los primeros signos de xerostomía en este estadio. A medida que la RT continúa y la dosis total aumenta, la función salivar disminuye aún más, aunque la sensación subjetiva de "boca seca" no presenta una gran relación con los hallazgos objetivos de disfunción de las glándulas salivares.

El denominado "síndrome de xerostomía" incluye:

- alteración del gusto después de RT, y retraso en su recuperación.
- dificultades en la masticación y deglución, con agravamiento de posibles carencias alimenticias
- predisposición a grietas y ulceraciones de la mucosa
- los cambios en la composición la flora oral pueden ocasionar caries e infecciones.
- contribución al riesgo de osteo-radionecrosis mandibular
- alteraciones esofágicas por acidificación del pH salivar
- dificultades para la comunicación hablada

Hueso mandibular

El efecto secundario más grave que puede sufrir el hueso mandibular es la osteoradionecrosis (ORN), de hecho la mi-

tad de los pacientes que la presentan terminan necesitando tratamiento quirúrgico. Su incidencia, varía considerablemente entre los distintos autores, desde un 0,4% a un 56%.

Aparece de forma habitual en los primeros 3 años tras el tratamiento radioterápico, aunque es probable que nunca desaparezca el riesgo de padecerla. Su diagnóstico se basa en la presencia de un cuadro clínico de exposición ósea crónica. Los síntomas radiológicos incluyen pérdida de densidad ósea con fracturas espontáneas (o no) y destrucción cortical con pérdida de la trabeculación de la esponjosa.

Hay numerosos factores que se han asociado con la ORN, factores relacionados con el tratamiento (DT, D biológica efectiva, energía empleada, dosis de braquiterapia, combinación de RTE con BT, campo de tt^o, tamaño de la fracción y volumen de mandíbula incluido), o factores derivados del propio paciente (parodontitis profunda, cirugía tras RT, mala higiene oral, abuso de alcohol y tabaco, inflamación ósea, extracciones dentales tras RT) y los derivados del propio tumor (tamaño y estadio del tumor, proximidad del tumor al hueso o infiltración del mismo, localización anatómica..)

Histopatología

El sistema óseo de Haversand (conductos de Havers) y los vasos sanguíneos están sistemáticamente afectados, con una capacidad de reparación y repoblación muy disminuida. Estudios in vitro han demostrado que es dosis dependiente.

Histológicamente se puede apreciar destrucción de osteocitos, ausencia de osteoblastos en el margen óseo sano y aspecto arenoso del tejido osteoide nuevo. Se observa daño vascular más que celular. De hecho Bras et al¹⁴ demostraron que la ORN es una necrosis ósea debida a la obliteración de la arteria alveolar inferior más el deterioro ocasionado a las ramas de la arteria facial que podrían suplir y revascularizar.

Clínica

Muy variable, sin que exista necesariamente correlación anatomoclínica. Las ramas mandibulares horizontales se afectan con más frecuencia que la sínfisis, los ángulos mandibulares o las ramas ascendentes y mucho más la mandíbula que el maxilar. La zona más vulnerable de la mandíbula es el cortex bucal de las regiones premolares, molares y retromolares. En los pacientes tratados con RTE aparecen en el cuerpo de la mandíbula (región molar y premolar). En estas áreas se superponen los campos de tratamiento de la orofaringe (tratados con fotones) y los de las cadenas ganglionares (tratadas con electrones). Igualmente suele estar incluida en los campos de sobreimpresión que reciben dosis radicales. En los pacientes que han recibido BT aparece en la superficie lingual o bucal¹⁵.

En primer lugar aparece una zona eritematosa en la mucosa que recubre el hueso dañado, seguido de una ulceración en el interior de la cual puede observarse, a veces, el hueso necrótico¹⁴.

Algunos casos clínicos son asintomáticos, excepto por pequeñas dehiscencias de la mucosa oral. El dolor está muchas veces ausente, pero también puede ser severo.

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son:

Rx convencional:
 Necrosis ósea en el campo de irradiación sin evidencia de recidiva tumoral
 Disminución de la densidad ósea
 Fracturas
 CT:
 Áreas líticas
 Interrupciones de la cortical
 Pérdida de la trabeculación esponjosa
 Adelgazamiento de los tejidos blandos adyacentes
 3. RM:
 Señal anormal de la médula ósea
 Destrucción cortical
 Leve-moderado aumento de captación del contraste.
 La ORN es una complicación exclusiva de la RT radical, post-operatoria, braquiterapia o RIO.

Aunque puede aparecer en cualquier momento tras la RT, entre el 70 y el 94% se desarrollan en los primeros 5 años tras el tratamiento^{7, 10}.

Hasta el 20% de los pacientes con ORN aparentemente persistente, que no responde a tratamiento agresivo, la causa del daño óseo es, en realidad, recidiva tumoral o 2º tumor.

Factores de riesgo

Se han identificado numerosos factores de riesgo.

Relacionados con el tratamiento.

Dosis: según Perez y cols (16) la dosis de tolerancia del hueso con RTE (órgano completo) es > 70 Gy y no está bien establecida, aunque si parece existir una clara relación con el aumento de dosis (más frecuente con dosis > 66 Gy).

BT(tasa de dosis): Fujita y cols establecieron un umbral de dosis para los pacientes que reciben tratamiento combinado de RTE + BT. Ellos observaron un aumento significativo de la incidencia cuando se superaban los 60 Gy con BT, a una tasa de dosis >/= 0,55 cGy/h, combinado con una dosis > 30 Gy con RTE.

Relacionados con el tumor.

Localización: mayor incidencia en tumores de amígdala y trigono retromolar.

Tamaño: hay que tener en cuenta que los tumores mayores reciben dosis más altas.

Proximidad al hueso: recibirá mayor dosis.

Relacionados con el paciente.

Pacientes edentado

Extracciones cercanas al ttº (antes o después) o durante el tratamiento. Las extracciones tras dosis altas de RTE aumentan hasta un 60% el riesgo de ORN.

Enfermedad periodontal severa

Pobre higiene dental

Tabaquismo

Alcoholismo

Hellman and S. Rosenberg, Editors, Cancer: Principles and practice of oncology (5th ed.). Lippincott-Raven, Philadelphia (1997), pp. 2714-2725.

3. Andy Trotty and cols. CTCAE v3.0: development of a comprehensive gradin system for the adverse effects of cáncer treatment. Sem Rad Oncol. Vol 13,nº 3, july 2003. 176-181.
4. A. Trotty M.D. Toxicity in head and neck cáncer: a review of trends and issues. I.J.R.O Vol 47, nº1, 2000"
5. James D. Cox, JoAnn Stetz and Thomas F. Pajak: Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) 1341-1346
6. <http://www.rtog.org/members/toxicity/acute.html>
7. <http://www.rtog.org/members/toxicity/late.html>
8. <http://ctp.info.nih.gov/CTC3/ctc.htm> Support Care Cáncer (1997) 5: 281-288 Radiation-induced xerostomía: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. H.-J.Guchelaar, Pharm.D.,PhD.; A.Vermes; J.H.Meerwaldt (Dto Radiotherapy) University of Amsterdam
9. Sonis S. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol 34 (1998), pp. 39-43]and 9[S. Sonis, L. Edwards and C. Lucey, The biological basis for the attenuation of mucositis: The example of interleukin-11. Leukemia 13 (1999), pp. 831-834.
10. Stephen T. Sonis, D.M.D., D.M.Sc. and cols.: Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. Pathogenesis, Measurement, Epidemiology, and Consequences for Patients. Mucositis: Perspectives and Clinical Practice Guidelines CANCER Supplement May 1, 2004 / Volume 100 / Number 9
11. Valdez H. (1991) Radiation induced salivary dysfunction: clinical course and significance.Spec Care Dent 11:252-255]University, Chiba, Japan
12. Support Care Cáncer (1997) 5: 281-288 Radiation-induced xerostomía: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. H.-J.Guchelaar, Pharm.D.,PhD.; A.Vermes; J.H.Meerwaldt (Dto Radiotherapy) University of Amsterdam
13. Radiotherapy-induced mandibular bone Complications. Cancer treatment reviews 2002; 28: 65±74. Barbara A. Jereczek-Fossa*,2 and Roberto Orecchia*,3 *Division of Radiotherapy of the European Institute of Oncology, Milan, Italy; 2Department of Oncology and Radiotherapy, Medical University of Gdansk, Poland, 3Faculty of Medicine of the University of Milan, Italy
14. Valdez H. (1991) Radiation induced salivary dysfunction: clinical course and significance.Spec Care Dent 11:252-255]University, Chiba, Japan
15. L.J. Peters, K.K. Ang and H.D. Thames, Altered fractionation schedules. In: C. Perez and L. Brady, Editors, Principles and practice of radiation oncology, JB Lippincott, Philadelphia (1992), pp. 97-113.

Bibliografía

1. Parsons J. The effect of radiation on normal tissues of the head and neck. In: R. Million and N. Cassisi, Editors, Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach, JB Lippincott, Philadelphia. 1994;245-289.
2. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. In: V. De Vita, S.