



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FACTORES DE RIESGO PARA LESIONES ORALES EN NIÑOS CON LEUCEMIA  
AGUDA LINFOBLÁSTICA EN QUIMIOTERAPIA**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRÍA EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS

PRESENTA:

ROSAURA IDANIA GUTIERREZ VARGAS

TUTORES:

DR. JAVIER PORTILLA-ROBERTSON<sup>1</sup>

DRA. ARACELI CASTELLANOS-TOLEDO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Patología clínica y Experimental. División de Estudios de Posgrado,

Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria.

<sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría, S.S., México, D.F.

MÉXICO, D. F. , 2013.

Adg 13-361

**C I D  
NO CIRCULA**





## INDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. ANTECEDENTES.....	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
5. JUSTIFICACIÓN.....	17
6. OBJETIVO GENERAL.....	18
7. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	18
8. HIPOTESIS.....	19
9. MATERIAL Y METODOS.....	19
a. TIPO DE ESTUDIO.....	19
b. UNIVERSO.....	19
c. MUESTRA.....	19
d. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	20
e. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	20
f. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	20
g. VARIABLES.....	20
h. ASPECTOS ETICOS.....	25
i. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
j. RECOLECCION DE DATOS.....	26
k. DIAGRAMA OPERATIVO.....	29
11. ORGANIZACIÓN.....	29
a. RECURSOS HUMANOS.....	29
b. RECURSOS MATERIALES.....	30
c. PRESUPUESTO.....	30
12. RESULTADOS .....	30
a. PRUEBA PILOTO.....	30
b. RESULTADOS DEL ESTUDIO .....	31
13.DISCUSION.....	35
14. CONCLUSIONES.....	39
15. BIBLIOGRAFÍA.....	41
16. ANEXOS.....	46

## RESUMEN

En la leucemia aguda linfoblástica (LAL) se describen lesiones orales, siendo la mucositis la más frecuente posquimioterapia, debido a falta de selectividad hacia células con elevada replicación como las de mucosa bucal, implicando un riesgo para infecciones locales y sistémicas. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo para lesiones orales (mucositis e infecciones) en niños con LAL bajo quimioterapia en el periodo 2012-2013 y si estas lesiones se asocian al desarrollo de septicemia. **Material y métodos:** Estudio longitudinal prospectivo en niños con LAL incluidos en régimen de quimioterapia intensa. Muestra: La total disponible durante 2012-2013. Factores de riesgo analizados: edad, sexo, desnutrición, neutropenia e higiene bucal asociados a lesiones orales. **Análisis:** Medidas de frecuencia, análisis bivariado (prueba exacta de Fisher) y riesgo relativo de lesión oral. **Resultados:** Se incluyeron 17 niños (2-16 años), 71% desarrolló lesión oral, 65% mucositis oral, 29% infección bacteriana oral y 12% candidiasis; realizamos 24 cultivos bucales, 20 fueron positivos (19 de secreciones y un KOH). El factor de riesgo asociado a mucositis oral grado 3 y 4 fue desnutrición  $\geq 2$  semanas (RR 2.66, IC 95% 1.06-2.50,  $p= 0.009$ ), neutropenia severa  $\geq 4$  semanas (RR 2.00, IC 95% 1.07–3.71,  $p= 0.044$ ) e higiene bucal deficiente  $\geq 4$  semanas (RR 4.50, IC 95% 1.33–15.38,  $p=0.021$ ). El riesgo para septicemia asociada a lesión oral fue RR 2.10,  $p=0.101$ , aunque no se encontró asociación estadística, represento una tendencia clínica para infecciones sistémicas ya que 4/5 pacientes la presentaron.

## SUMMARY

In acute lymphoblastic leukemia (ALL) are described oral lesions, oral mucositis is the most frequent after chemotherapy, due to the lack of selectivity towards cells with high replication rate as the oral mucosa, implying a risk for local and systemic infections. **Aim:** To determine the risk factors for oral lesions (mucositis and infections) in children with ALL in chemotherapy in the years 2012-2013 as well as establishing whether these lesions could be associated to septicemia development. **Methods:** Prospective and longitudinal study in children with ALL, included in an intensive chemotherapy regimen. Sample: All available sample during 2012-2013. Analyzed risk factors: age, gender, malnutrition, neutropenia, and oral hygiene associated to oral lesions. **Analysis:** Frequency measurements, bivariate analysis (Fisher's exact test) and relative risk of oral lesions. **Results:** The sample was composed of 17 children (2-16 years) out of which 71% developed oral lesion, 65% oral mucositis, 29% bacterial oral infection, and 12% candidiasis; 24 oral cultures were undertaken, out of which 20 tested positive (19 secretions and one KOH). The risk factor associated to grade 3 and 4 mucositis was malnutrition  $\geq 2$  weeks (RR 2.66, 95% CI 1.06-2.50,  $p=0.009$ ), severe neutropenia  $\geq 4$  weeks (RR 2.00, 95% CI 1.07–3.71,  $p=0.044$ ) and deficient oral hygiene  $\geq 4$  weeks (RR 4.50, 95% CI 1.33-15.38,  $p=0.021$ ). The risk of septicemia associated to oral lesions was RR 2.10,  $p=0.101$ , notwithstanding the fact that no significant statistical association was found it represented a clinical tendency for systemic infections since 4/5 patients were afflicted by it.

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es un término genérico para un grupo de más de 100 enfermedades malignas que pueden afectar a cualquier parte del organismo<sup>1</sup>; sin embargo la característica que lo define es la generación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites normales invadiendo zonas adyacentes del organismo y diseminándose a otros órganos dando lugar a la formación de metástasis<sup>2</sup>. El factor causal es multifactorial con predominio de mutaciones somáticas en 85% de los casos, mientras que en el 15% es transmitido por genes; así la proporción de neoplasias malignas en pediatría que poseen un componente hereditario, es reducida. En el momento actual existe evidencia que señala que el cáncer es el resultado de mutaciones múltiples en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células tumorales<sup>3</sup>.

En el contexto de la carcinogenesis es necesario señalar que se reconocen varios factores desencadenantes pero en la mayoría no existe una etiología bien definida, especialmente en la población pediátrica<sup>3</sup>. En la infancia, el cáncer generalmente involucra estructuras embrionarias con disturbios en la proliferación y diferenciación celular, comprometiendo con mayor frecuencia a las células del sistema hematopoyético, constituyendo padecimientos hemato-oncológicos de los cuales las leucemias se colocan en primer lugar seguidas de los linfomas, sin embargo, se observa también una gran ocurrencia de tumores sólidos<sup>4</sup>. La mayor proporción de enfermedades hemato-oncológicas se presentan en edades tempranas desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, situación de gran impacto en salud pública<sup>5</sup>, pero entre los cuatro a cinco años existe una máxima expresión, sin embargo existen padecimientos que tienen mayor incidencia en la etapa del lactante, como son el Retinoblastoma, el Neuroblastoma y la Histiocitosis, esta última, a pesar de que no está bien definido de que se trate de un padecimiento de origen maligno su comportamiento clínico es igual a este, y a la vez existen otros que predominan en la adolescencia, como el Osteosarcoma y el Sarcoma de Ewing; entre los grupos etarios intermedios, los

tumores más frecuentes son los linfomas, las leucemias, el tumor de Wilms y los tumores del sistema nervioso central, entre otros<sup>6</sup>.

A nivel mundial el cancer es la principal causa de mortalidad, se le atribuyen 7.9 millones de defunciones ocurridas en 2007; la OMS informa que existen alrededor de 10 millones de casos nuevos por año, incluyendo la población por debajo de los 18 años de edad<sup>7</sup>. En México el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias malignas, originando una alta tasa de mortalidad; la Secretaria de Salud, en 1996 informo que es la segunda causa de muerte entre los 5 y 14 años, y entre el primer y cuarto año de edad es la sexta causa de mortalidad con una tasa de 8 por 100 000 habitantes/año<sup>3, 8,9</sup>. En México la tasa señalada por organismos nacionales marca que el cáncer entre los 4 y 15 años tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón/año; el número informado en los Estados Unidos en 1999 fue de 12400 casos/año en menores de 19 años, (~ 8700 casos entre los 0 y 14 años, y ~ 3700 entre los 9 y 14 años), en México la incidencia fue de 9600 casos/año; en cuanto al género la incidencia fue 1/300casos en niños y 1/333 en niñas<sup>10, 11</sup>.

En la edad pediátrica, los padecimientos más comunes en orden de frecuencia para la edad de 0 a 14 años, es la leucemia aguda linfoblástica que representa 23.6%<sup>10</sup>, para el grupo de entre los 15 y los 19 años es significativamente diferente en donde el linfoma de Hodgkin es más frecuente con 16.4%, los tumores de células germinales 12.8%, linfomas no Hodgkin el 8.2%, el Osteosarcoma 4% y el sarcoma de Ewing el 2.4%, mientras que la leucemia aguda linfoblástica representa el 5.8% de los casos en esta edad<sup>10</sup>. Las leucemias, durante el año 2002 en México fueron la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años de edad; el registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas reporto en el 2010 una incidencia anual de las leucemias agudas en la población general de 2/100,000 habitantes/ año; para la leucemia linfoide aguda (LAL) es de 1.3 /100,000 habitantes/año, con una tasa de 2.71 por 100,000 habitantes<sup>11,12</sup>.

Las leucemias agudas (LA) son neoplasias hematológicas que se caracterizan por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras. Se desconoce la base molecular de la transformación leucémica, pero se piensa que en muchos casos un solo progenitor leucémico con capacidad de autorrenovación indefinida sufre una transformación maligna por una mutación somática espontánea o inducida por agentes radioactivos, químicos, infecciosos (virales), y dan origen a precursores poco diferenciados (blastos) que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelven una célula predominante en la médula ósea<sup>3</sup>.

Las diferentes pautas de tratamiento que reciben los pacientes hemato-oncológicos son a base de quimioterapia asociada en algunas ocasiones a radioterapia, cirugía oncológica y trasplante de células hematopoyéticas, actualmente poliquimioterapia para buscar un efecto sinérgico de los fármacos y disminución de los efectos adversos<sup>13,14</sup>, controlar el crecimiento, replicación y destruir células cancerosas en diferentes fases del ciclo celular, pero la falta de selectividad de estos, hacen que actúen de manera indiscriminada sobre células normales produciendo efectos tóxicos en las células normales con elevada tasa de replicación como las células de la médula ósea, los folículos pilosos y las de la capa basal de los epitelios<sup>15</sup>, alterando su capacidad de renovación y causando efectos secundarios que varían en función de la intensidad y vías de administración<sup>16,17</sup>, los cuales afectarán principalmente los sistemas digestivo, hematológico, renal y dermatológico<sup>13,18,19</sup>.

## **ANTECEDENTES**

En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral, que pueden ser manifestaciones primarias de la enfermedad o bien secundarias a los diferentes tratamientos a los que son sometidos los pacientes; las complicaciones orales relacionadas con la quimioterapia son debidas a múltiples factores<sup>20</sup>, destacando la lesión letal y subletal de los tejidos orales, la deficiencia inmunitaria y la interferencia con el proceso normal de curación<sup>14, 20</sup>. El daño directo de

la quimioterapia hacia los tejidos orales, resultado de la terapia citotóxica para el cáncer en la mitosis de la proliferación del epitelio basal oral, también llamada estomatotoxicidad, lo que inhabilita la contención local de enfermedades orales menores durante la mielosupresión de los pacientes<sup>13,21,22,23</sup>.

Algunos autores denominan a las alteraciones de la mucosa oral estomatitis, pues el término mucositis puede hacer referencia a cualquier membrana mucosa del organismo; no obstante, existe un acuerdo en la literatura internacional para denominar como mucositis oral a las alteraciones que los tratamientos oncológicos provocan en la mucosa oral<sup>24</sup>. El término, surgió a finales de los años 80 para definir la inflamación en la cavidad oral inducida por la quimioterapia y la radioterapia, pues esta inflamación, representa una entidad distinta<sup>20</sup>, el término de Mucositis oral es usado para describir la inflamación de la mucosa oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia mientras que la estomatitis generalmente se refiere a cualquier inflamación de los tejidos orales<sup>24,25</sup>.

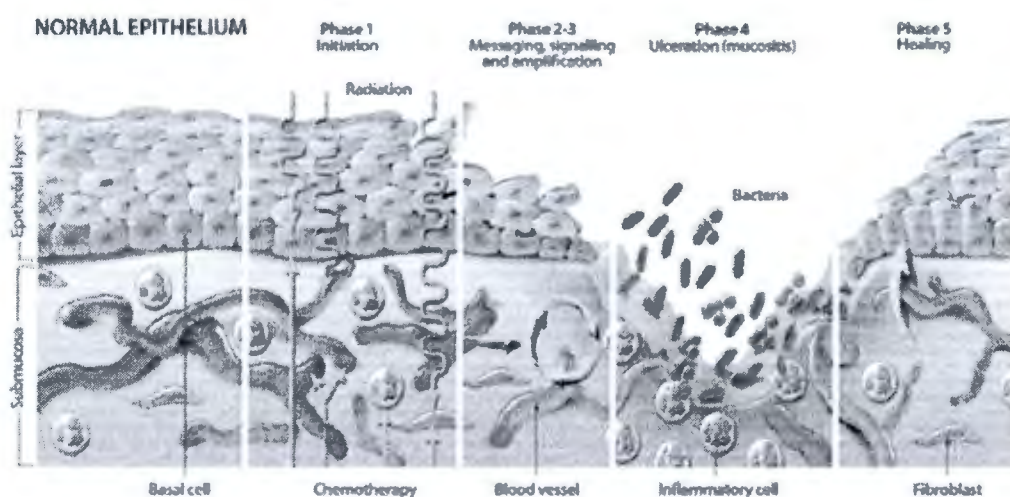
La mucositis es una reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea a los fármacos quimioterápicos, afectando una o más partes del tracto alimentario, desde la boca hasta el ano, ya que tienen el mismo origen embriológico<sup>19,26</sup>; se manifiesta como un eritema y edema en la mucosa hasta llegar a ser úlceras orales con hemorragia secundaria e intenso dolor<sup>27</sup>; se produce por la destrucción de queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio<sup>18</sup>, es una atrofia del tejido escamoso epitelial, con un infiltrado inflamatorio en el área basal, en un alto porcentaje hay un exudado de fibrina hacia la superficie ulcerada formando pseudomembranas que pueden persistir entre 1-2 semanas, periodo de susceptibilidad a bacteremia y sepsis; existe ruptura del colágeno y pérdida de continuidad de las mucosas<sup>10,17,25,28</sup>; acontece después de 7 a 10 días del inicio de la quimioterapia, cerca del peor momento del conteo de neutrófilos llamado fase nadir, donde la mucosa labial y bucal, lengua, suelo de boca y paladar blando son más afectados que los tejidos más queratinizados como el paladar duro y la encía, pudiendo deberse a una mayor tasa de renovación de las células epiteliales<sup>16,22,25</sup>;



esta sintomatología impide la alimentación por vía oral necesitando la administración de derivados opiáceos intravenosos, ya que se ven limitadas funciones bucales como hablar y deglutir, alterando la calidad de vida del paciente<sup>13, 27</sup>.

La mucositis es un proceso biológico de cuatro fases mediadas por citoquinas y factores de crecimiento<sup>17</sup>. Figura 1.

1. Fase inflamatoria vascular: Causada por la liberación de citoquinas inflamatorias del epitelio y tejido conjuntivo produciendo un aumento de la vascularidad subepitelial.
2. Fase epitelial: Debido a los agentes citotóxicos que actúan en la fase S del ciclo celular.
3. Fase ulcerativa/microbiológica: Debido a la ruptura de barreras mucosas, es la fase más sintomática y compleja, debido al alto riesgo de infección.
4. Fase curativa: Depende de la renovación de las células de proliferación y diferenciación.



**Fig. 1.** Fases fisiológicas del epitelio en la mucositis.

El daño directo de la quimioterapia hacia los tejidos orales, se debe a la toxicidad regional y sistémica que forma parte de la fase ulcerativa / microbiológica; en esta fase debido al compromiso inmunológico y la neutropenia resultante de la mielosupresión, hacen que la cavidad oral del paciente con mucositis se torne en un ambiente propicio para colonización y proliferación de microorganismos oportunistas y patógenos capaces de promover infecciones oportunistas entre ellas, las infecciones fúngicas, principalmente la *Candida spp*, que representan aproximadamente 50% de las infecciones orales en pacientes inmunologicamente comprometidos, principalmente la de tipo pseudomembranosa<sup>4,29</sup>; son frecuentes infecciones del grupo herpes virus, como el virus herpes simple, varicela zoster, Epstein Barr y citomegalovirus e infecciones bacterianas que colocan al paciente en riesgo de septicemia y diseminación sistémica, constituyendo así una de las complicaciones más graves, aumentando la morbilidad y mortalidad del paciente<sup>13,14,17,22</sup>.

Algunos autores, señalan que más de un 25% de los eventos de sepsis en los pacientes oncológicos, podrían tener su origen en la cavidad bucal<sup>16</sup> y su resolución es paralela a la recuperación hematológica<sup>30</sup>.

Los fármacos que son causa más frecuente de mucositis son los del grupo de antimetabolitos que actúan en diferentes fases del ciclo celular como el metotrexato, 5-fluorouracilo, citarabina, adriamicina, 6 mercaptopurina y otros grupos como melfalán, busulfán, ciclofosfamida, etoposido, doxorubicina, arabinosido de citosina, e ifosfamida que contribuyen al daño tisular en altas dosis<sup>17,21,26,30</sup>. El metotrexato y etoposido se secretan por saliva, lo que hace que su toxicidad oral aumente<sup>31</sup>.

Aunque no todos los pacientes tratados con quimioterapia desarrollan mucositis, no es posible predecirla basándonos en las clases de fármacos administrados<sup>25</sup>, es por esto que algunos autores han descrito la asociación de mucositis con factores de riesgo que pueden incrementar su desarrollo<sup>16,17,21,32,33,34,35,36,37</sup>. Tabla 1.

**Tabla 1.** Estudios pediátricos de factores de riesgo para mucositis oral.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA	EVALUACIÓN Y FACTORES DE RIESGO	RESULTADOS
Cheng KK et al. 2011 <sup>21</sup>	<p>Cohorte prospectiva, muestra por conveniencia:</p> <p>Estudio multicentrico en 140 pacientes de 6-18 años.</p> <p><b>Criterios de inclusión:</b> Enfermedades hematológicas y tumores sólidos en quimioterapia (Etoposido, Metrotexate, Citarabina o Adriamicina), seguimiento durante las fases de inducción o consolidación 2007 a 2009.</p>	<p>Evaluaciones todos los días hasta el día 14 después de quimioterapia con auto informe de boca y dolor de garganta y mucositis oral.</p> <p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad</li> <li>2. Genero</li> <li>3. Diagnostico de cáncer</li> <li>4. Historia pasada de mucositis</li> <li>5. Nivel de ansiedad</li> <li>6. Tratamiento</li> <li>7. Conteo de Neutrófilos</li> <li>8. Valor de creatinina</li> <li>9. Toxicidad hepática</li> <li>10. Toxicidad renal</li> <li>11. Náusea y vomito</li> <li>12. Higiene oral</li> <li>13. Uso de factor de crecimiento</li> </ol>	<p>140 pacientes, 1.8 ± 3.3 años, 63% varones y 78 (56%) neoplasias hematológicas.</p> <p>57 pacientes presentaron mucositis (41%, IC95%, 32.6-48,8%) de estos 32 (23%, IC 95%, 15.9-29.8%) presentaron mucositis no grave y 25 (18%, IC 95%, 11.5-24.2%) mucositis 3-4 (grave).</p> <p>Tiempo medio de aparición 4.7 ± 2.7 días, duración media 6.3 ± 4 días.</p> <p>En el análisis de regresión logística multivariado. pacientes con y sin mucositis fueron similares en edad, sexo, cuidado oral, función renal, náuseas y vómitos y uso de factor de crecimiento no tuvo significancia estadística (p=0.25).</p> <p>Mucositis, asociada con neutropenia, citotoxicidad indirecta, mucositis previa y nivel de ansiedad controlando por quimioterapia (p&lt;0.01).</p>
Otmani N, Alami R, Hessissen L,	Cohorte prospectiva. Hospital Pediátrico	Mucositis severa (OMS) relacionada con altas concentraciones de metrotexate.	<b>RESULTADOS</b>  Los padecimientos hematológicos presentaron

<p>Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. 2011<sup>32</sup>.</p>	<p>Hemato oncológico 970 pacientes &lt;16 años consecutivos que reciben quimioterapia por tumores sólidos y enfermedades hematológicas entre enero del 2001 y diciembre del 2006.</p>	<p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Género</li> <li>2. Edad</li> <li>3. Estado nutricional</li> <li>4. Ambiente microbiano oral</li> <li>5. Función salival</li> <li>6. Metrotexate en plasma</li> <li>7. Bajo peso</li> <li>8. Neutropenia</li> <li>9. Pre existente condición oral</li> <li>10. Grado de higiene oral</li> <li>11. Alteración renal y hepática en quimioterapia (incremento severidad de la Mucositis).</li> <li>12. Predisposición genética.</li> </ol>	<p>mas mucositis oral que tumores sólidos.</p> <p>Con prueba exacta de Fisher's, existio relación entre neutropenia y mucositis.</p> <p>No existio relación entre mucositis, sexo, edad y superficie corporal.</p> <p>Todos los quimioterapicos estuvieron asociados con mucositis. La leucemia aguda mieloide presento alta incidencia de mucositis.</p> <p>La severidad de mucositis fue relacionada con la predisposición genética.</p>
<p>Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, et al. 2008<sup>33</sup>.</p>	<p>Estudio prospectivo, muestra por conveniencia:  Niños &lt;15 años en quimioterapia con LAL en protocolo MCO-841, seguimiento en la etapa de inducción, intensificación y 18 meses mantenimiento.  70 pacientes presentaron 100 episodios de Mucositis Oral entre 2003 a 2004.</p>	<p>Escala de Mucositis Oral según la OMS.</p> <p>Análisis de lesiones por medio de frotis en la base de la lesión y toma de hemocultivos, serología y EGO para:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hongos</li> <li>2. Bacterias</li> <li>3. HSV</li> </ol> <p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sexo</li> <li>2. Grado de neutropenia</li> <li>3. Neutropenia prolongada</li> <li>5. Antibioticos previos</li> <li>6. Uso de esteroide</li> <li>7. Fiebre</li> <li>8. Microorganismos Orales Bacterias/Fúngicos/Virales</li> <li>9. Sepsis</li> </ol>	<p><b>RESULTADOS</b></p> <p>70 pacientes. mediana de 4.25 años (6 meses - 15 años).</p> <p>41 episodios de mucositis en inducción, 39 episodios en intensificación y 20 en mantenimiento.</p> <p>37% mucositis grado I, 30% grado II, 23% grado III y 10% grado IV.</p> <p>Shock séptico con tendencia a mucositis grave (p = 0.07).</p> <p>39 organismos (hongos) aislados de cavidad oral en 38 episodios de infecciones fúngicas.</p> <p>Alta asociación de colonización fúngica oral con uso de esteroides (p = 0.07)</p>

		<p>- Bacteriana / Fúngica 10. Hifas fúngicas en orina 11. Comorbilidades Neumonía / Shock / Diarrea 12. Virus Herpes simple</p>	<p>y presencia de hifas fúngicas en orina (<math>p = 0.06</math>).</p> <p>3 fallecimientos: 2 por <i>Candida tropicalis</i> y uno por <i>Aspergillus niger</i>, ningún caso cultivado de septicemia demostró fuente oral.</p> <p>Elevación de anticuerpos HSV (<math>&gt;1.8</math>) en 16 pacientes, 7 (44%) de estos desarrollaron úlceras orales. Un paciente con VHS-1 aislado en cultivo oral.</p>
<p>Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, et al. 2008 34</p>	<p>Estudio de casos y controles:  51 casos vs 51 controles durante 2000 al 2005, en pacientes de 1-18 años de edad pareados por edad, tipo de cáncer y quimioterapia (protocolo contra malignidades hematológicas o tumor sólido).  Seguimiento desde inducción hasta día 21 de quimioterapia.  <b>Caso:</b> Niño con mucositis oral <math>\geq</math> al grado 2 (según la OMS) durante 1-21 días después de quimioterapia <b>Control:</b> Niño con mucositis oral <math>&lt;</math> al grado 1.</p>	<p>Mucositis Oral con respecto a los factores de riesgo en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica, Leucemia Aguda Mieloide, Osteosarcoma, Neuroblastoma, Sarcoma Ewing y Rabdiosarcoma</p> <p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sexo</li> <li>2. Índice de Masa Corporal antes de la quimioterapia</li> <li>3. Peso</li> <li>4. Altura</li> <li>5. Problemas preexistentes dentales</li> <li>6. Uso de suplementos multivitamínicos</li> <li>7. Factores de crecimiento</li> <li>8. Recuento absoluto de neutrófilos</li> <li>9. Pico de transaminasa</li> <li>10. Valores de creatinina</li> <li>11. Nausea/Vomito</li> </ol>	<p><b>RESULTADOS</b></p> <p>102 niños, media de edad <math>7.6 \pm 5.2</math> años (1-18 años), 64% varones.</p> <p>El 82% presentaron enfermedades hematológicas y 18% tumores sólidos.</p> <p>En el modelo multivariado, el peso corporal bajo (<math>p = 0.013</math>), el valor más bajo de neutrófilos (<math>p = 0.0025</math>) y un mayor pico de creatinina (<math>p = 0.025</math>) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de Mucositis oral.</p> <p>Los niños con neutropenia, elevación de creatinina sérica y peso corporal bajo antes de la quimioterapia tuvieron mayor riesgo de desarrollar mucositis oral.</p>

<p>Cheng KKF. 2008<sup>35</sup></p>	<p>Estudio de casos y controles:</p> <p>28 pacientes en pediatría de 6-18 años con leucemia linfoblástica aguda y osteosarcoma. en quimioterapia con protocolo HKALL 97 para recién diagnostico con riesgo estándar o intermedio o recibir protocolo en casa para osteosarcoma y recepción de 1° ciclo de quimioterapia por IV de metrotexate (12.5 g/m<sup>2</sup>) del 01/01/00 al 31/12/01.</p>	<p>Asociación de metrotexate (MTX) en plasma a las 42 y 66 hrs con recuento absolutos de neutrófilos (RAN), disfunción hepática (transaminasas), náusea/vomito y mucositis oral (MO) en niños con LAL y osteosarcoma.</p> <p>11 niños con grado &gt; 2 de MO durante 1-14 días desde inicio de metrotexate (caso) comparados con 17 niños controles con la misma edad, diagnostico y dosis de metrotexate y mucositis oral &lt; 2.</p> <p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Concentración de metrotexate en plasma</li> <li>2. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)</li> <li>3. Disfunción hepática</li> <li>4. Náusea/vomito</li> <li>5. Mucositis Oral</li> </ol>	<p><b>RESULTADOS</b></p> <p>Niños con MTX <sup>42 horas</sup> ≥ 1.0 Mmol/l tenían un OR de 4.3 de desarrollar mucositis oral en comparación con niños con MTX <sup>42 horas</sup> &lt;1.0 Mmol/l.</p> <p>Niños con MTX <sup>66 horas</sup> ≥ 0.2 Mmol/l tenían un OR de 8.2 de desarrollar MO en comparación con niños que tenían MTX <sup>66 horas</sup> &lt;0.2 Mmol/l.</p> <p>Niños con RAN ≤1,0 x 10<sup>9</sup>/l tenían un OR de 1.2 de desarrollar MO en comparación con niños con RAN &gt; 1.0 x 10<sup>9</sup> /l.</p> <p>Niños con náuseas / vómitos (OMS) grado &lt;2 tenía un alto riesgo de desarrollar MO en comparación con niños que tenían grado ≥ 2 náuseas / vómitos (OR = 8,7).</p> <p>MO se asocia con MTX <sup>66 horas</sup> y el nivel de las náuseas / vómitos grado &lt; 2.</p>
<p>Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, et al. 2008<sup>36</sup></p>	<p>Estudio Retrospectivo:</p> <p>169 pacientes (5 meses a 18 años) con LAL en quimioterapia ALL-BFM-95, BCLSG-93 (Brazilian Childhood Leukaemia Study Group), BCLSG-99 y ALL-BFM 02, en Brasil (1994- 2005)</p>	<p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sexo</li> <li>2. Edad</li> <li>3. Alto recuento de leucocitos al diagnostico</li> <li>4. Quimioterapia</li> <li>5. Diagnóstico</li> <li>6. Duración del cáncer</li> <li>7. Grupo de riesgo</li> <li>8. Enfermedad sistémica simultánea.</li> <li>9. Eventos adversos (recurrencia, perdió en el seguimiento y muerte), asociados con mucositis.</li> </ol>	<p><b>RESULTADOS</b></p> <p>De 169 pacientes, el 46% presento mucositis oral.</p> <p>Edad, sexo y recuento leucocitario no se correlacionaron con mucositis oral (X<sup>2</sup>).</p> <p>Análisis multivariado: Existió un mayor riesgo para mucositis oral (p=0.009) en pacientes con ALL-BFM-95.</p>

<p>Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. 2007<sup>37</sup>.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado:</p> <p>Aplicación de láser de baja energía en 62 pacientes de 3 a 18 años de edad con leucemia o linfoma y tumores sólidos en quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas entre 2003-2005.</p>	<p>Aplicación de láser de baja energía por 5 días después de la quimioterapia para la prevención o reducción de la severidad de mucositis oral.</p> <p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Edad</li> <li>2. Genero</li> <li>3. Enfermedad: tumor solido, linfoma y leucemia</li> <li>4. Quimioterapia</li> <li>5. Higiene Oral</li> <li>6. Estado nutricional</li> <li>7. Salud bucal</li> </ol>	<p><b>RESULTADOS</b></p> <p>70 pacientes: 65% hombres, 58% con leucemia o linfoma, 42% con tumores solidos. Edad 8.7±4.3 años, 29 pacientes con laser (casos) y 31 controles.</p> <p>La evaluación del grado de mucositis por un examinador cegado.</p> <p>Día 1: No se presento mucositis. Día 8: 36% mucositis, 13 eran grupo laser y 7 grupo control. Día 15: 41% pacientes con mucositis, 13 grupo de laser y 11 grupo control.</p> <p>No se mostro beneficio del uso profiláctico del laser.</p>
<p>Fadda G et al. 2006<sup>16</sup>.</p>	<p>Estudio de casos y controles:</p> <p>Tamaño de muestra (programa PIGAS) 337 niños edad entre 1-15 años, con un periodo de reclutamiento de 1992-2003.</p> <p>Cinco grupos de tumores:</p> <p>Cerebrales (n=97, 28,8%), germinales (n=100, 29,7% incluyendo neuroblastoma, neuroblastoma y retinoblastoma), sarcoma (n=104, 30,9% incluyendo</p>	<p><b>FACTORES DE RIESGO</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Polimorfismo genético</li> <li>2. Genero</li> <li>3. Índice de Masa Corporal</li> <li>4. Condición oral preexistente</li> <li>5. Alteraciones en la saliva</li> </ol>	<p><b>RESULTADOS</b></p> <p>241 pacientes con mucositis oral (caso) y 96 sin mucositis (control). 213 hombres, media de edad 7.6 años.</p> <p>El género y la edad no fueron identificados como factor de riesgo.</p> <p>Perdida de peso (IMC bajo) fue mayor en pacientes con mucositis (la anorexia estaba frecuentemente en pacientes con mucositis, (<math>\chi^2</math> 68,01, <math>p &lt; 0,001</math>))</p> <p>Los tres regímenes de quimioterapia fueron asociados con mucositis oral (<math>\chi^2 = 22.42</math>, <math>p &lt; 0,01</math>).</p> <p>Los pacientes tratados con busulfán tuvieron la alta</p>

	<p>el osteosarcoma, sarcoma de Ewing sarcoma y rabdomiosarcoma), tumores Hodgkin (n=20, 5,9% incluyendo la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin) y otros (n=12, 3,6%), estos se dividieron en 3 grupos según la quimioterapia: Melfalan, busulfan y protocolo alquilante.</p>		<p>prevalencia de mucositis (153 sujetos, 63,5%) y se asoció directamente con el estado del caso, (OR=2.1, IC 95%1,3 a 3,0).</p> <p>Las infecciones bacterianas se observaron en el 97,8% en el grupo 1 (mucositis oral) y el 81,3% en el grupo 2 (<math>\chi^2=29,93</math>, <math>p&lt;0,01</math>).</p> <p>Infecciones bacterianas y tumores germinales relacionadas con mucositis oral OR 1.4 y 1.8 (<math>p=1.01</math> y 2.05).</p>
--	--	--	---

Se describe a la edad como un factor de riesgo, ya que los pacientes más jóvenes tienen una tasa de mitosis epitelial más rápida y presencia de más receptores del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio<sup>38,39</sup>. El tipo de neoplasia hematológica, como las leucemias tienen mayor riesgo de presentar mucositis oral que los tumores sólidos, debido al tipo de terapia oncológica; la condición oral pretratamiento como otro factor de riesgo a desarrollar mucositis también es considerado por diversos autores, ya que la pobre salud oral o una enfermedad periodontal pre-existente presentan aun mayor riesgo<sup>17, 21</sup>.

Otros factores de riesgo para una mayor incidencia y aparición temprana de mucositis oral fueron: Historia previa de mucositis, desnutrición y neutropenia grave, el factor más importante, ya que hay mayor riesgo de colonización microbiana e infecciones fúngicas, además de un aumento de citoquinas pro-inflamatorias en la mucosa oral, lo que agrava el grado de mucositis oral<sup>21,40</sup>. Diversos autores mencionan como un factor de riesgo adicional al polimorfismo genético (ya que se ven involucrados genes de transcripción y genes asociados con funciones citoprotectoras)<sup>16,24, 26</sup>, el cual aun se encuentra en estudio; la acumulación de estos



factores hace que el 85% de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico con dosis intensas de quimioterápicos mucotóxicos, desarrollen complicaciones en la cavidad oral, aunque en otros pacientes no exista ningún efecto en ella, recibiendo el mismo régimen de quimioterapia<sup>21,24</sup>.

De todos los sistemas de medición de la mucositis oral que se consideran válidos, la escala de la OMS, define el estado de las lesiones de la mucositis según la severidad de las mismas, estableciendo grados del 0 – 4; el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), presentó una actualización de los CTC (Common Toxicity Criteria) en la que diferencia la mucositis debida a radiación, a quimioterápicos y la derivada del trasplante de médula ósea y clasifica según la zona de aparición<sup>20, 26</sup>. Tabla 2.

**Tabla 2.** Escalas de medición de la mucositis.

ESCALA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>OMS</b>	Normal	Eritema generalizado Mucosa enrojecida No hay dolor Voz normal	Eritema Úlceras poco extensas Mantiene la deglución de sólidos Dolor ligero	Úlceras extensas Encías edematosas Saliva espesa Mantiene la capacidad de deglutir líquidos Dolor Dificultad para hablar	Úlceras muy extensas Encías sangrantes Infecciones No hay saliva Imposibilidad de deglutir Soporte enteral o Parenteral Dolor muy extenso
<b>NCI Quimioterapia</b>	Ninguno	Úlceras indoloras Eritema Dolor en ausencia de lesiones	Eritema doloroso Edema Úlceras pero puede comer	Eritema doloroso Edema Úlceras Requiere hidratación IV	Úlceración severa Requiere nutrición parenteral o enteral o intubación profiláctica

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La etiopatogenia de las lesiones orales en el paciente pediátrico oncológico, como la mucositis oral, aun no está bien definida, su presencia varía de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico que reciben, estado sistémico, nutricional y estado de salud

bucal previo y durante el tratamiento entre muchos otros factores, presentándose entre un 18 – 20 % en el primer ciclo de quimioterapia<sup>20</sup>; el 50% de las lesiones orales requieren de intervención médica, de acuerdo a la severidad de las mismas<sup>14</sup>, por lo que nos planteamos ¿Cuáles son los factores de riesgo en el desarrollo de lesiones orales en el paciente pediátrico con Leucemia aguda linfoblástica bajo quimioterapia?

En publicaciones internacionales se reporta que un 27.3% de estas lesiones orales (mucositis oral grado 3 y 4) se sobreinfectan principalmente por bacterias y son origen de infecciones sistémicas bacterianas en aproximadamente 15.2%, por lo que el segundo planteamiento fue conocer si las lesiones orales sobreinfectadas son un factor de riesgo para el desarrollo de infección sistémica en estos pacientes sometidos a esquemas intensos de tratamiento y que otros factores coadyuvan a esta asociación de riesgo<sup>33</sup>.

## **JUSTIFICACIÓN**

La mucositis oral, es una lesión frecuente posterior a la quimioterapia y un factor de riesgo significativo para infecciones locales y sistémicas, particularmente en el estado neutropénico en el que se encuentra el paciente; existen reportes que un 20 – 50% de las septicemias en pacientes inmunodeprimidos se originan en boca; la prevalencia de lesiones orales oscila entre el 30 - 85% de estas, las infecciones como candidemias, representan un alto porcentaje, seguidas de infecciones virales y bacterianas, que agravan el cuadro clínico del paciente comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando el grado de morbilidad y mortalidad; no hay fármacos que la puedan prevenir y en algunos casos el paciente no tolera la vía oral resultando en la necesidad de nutrición enteral y/o parenteral para prevenir la desnutrición, casi siempre existe un cambio del curso o interrupción de la quimioterapia, además de asociarse con largos periodos de hospitalización significando un alto costo financiero a nivel familiar e institucional, así mismo

diversos autores relacionan un buen estado bucodental durante el tratamiento con una menor incidencia y gravedad de mucositis y desarrollo de bacteremias.

El papel de un equipo médico oncológico y multidisciplinario que incluya al estomatólogo pediatra en la atención a estos pacientes es de vital importancia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las lesiones orales posterior a la quimioterapia; la integridad de la mucosa oral para el éxito de la quimioterapia constituye un pilar importante en la disminución de riesgo de infecciones locales y sistémicas, ya que actúa como barrera protectora del organismo, de ahí la importancia de conocer los factores de riesgo para lesiones orales, para en un futuro desarrollar una herramienta útil de evaluación del impacto de la quimioterapia sobre la mucosa bucal, tener una perspectiva del desarrollo y evolución de este tipo de lesiones, y así sustentar un programa preventivo de atención para aminorar la incidencia y lograr una buena calidad de vida del paciente, ayudando al mismo tiempo a disminuir el riesgo de bacteriemias provenientes de un foco oral; en la actualidad, la mayoría de las investigaciones se han quedado en estrategias de prevención y se han centrado en adultos.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales (mucositis e infecciones bacterianas, micóticas y virales) en niños con Leucemia aguda linfoblástica (LAL) bajo quimioterapia en el periodo 2012-2013 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar si la edad y el sexo del paciente pediátrico con LAL en quimioterapia se asocian con la presencia de lesiones orales (mucositis más infecciones micóticas, bacterianas y virales locales sobreagregadas).

2. Establecer si la higiene oral, representada por la presencia de placa dentobacteriana influye en el desarrollo de lesiones orales durante la quimioterapia.
3. Determinar si la desnutrición se asocia con el desarrollo de lesiones orales.
4. Establecer si un bajo recuento absoluto de neutrófilos influye en el desarrollo de lesiones orales durante las diferentes fases de quimioterapia.
5. Determinar si las lesiones orales sobreinfectadas son un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones sistémicas.

## HIPOTESIS

La edad, el sexo, la desnutrición, la neutropenia y un estado de salud bucal deficiente influyen en el desarrollo de lesiones orales, sobreinfección local y riesgo de bacteriemias a partir de un foco oral en pacientes pediátricos con LAL bajo quimioterapia intensa.

## MATERIAL Y METODOS

a) **TIPO DE ESTUDIO:** Estudio longitudinal prospectivo realizándose en el Servicio de Oncología Médica del INP.

b) **POBLACION:** Pacientes pediátricos, menores de 18 años de edad, con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica, sometidos por primera vez a quimioterapia intensa durante el periodo de marzo 2012–marzo 2013.

c) **MUESTRA:** La total disponible durante el periodo de investigación (marzo 2012–marzo 2013).

En algunos estudios publicados en base a los factores de riesgo para mucositis oral, las muestras han sido grandes ya que incluyen población mixta, niños, adolescentes y adultos con un periodo mayor a un año, siendo la mayoría estudios retrospectivos

basados en datos registrados o en bases de datos de la institución, al no haber una referencia absolutamente pediátrica, prospectiva y previa y al ser el presente un estudio prospectivo, con un periodo de investigación corta y limitada a pacientes pediátricos con LAL, se justifica el modelo de recolección propuesto.

#### **d) CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes pediátricos menores de 18 años de edad, con LAL, vírgenes al tratamiento, que fueron sometidos a quimioterapia intensa durante el periodo marzo 2012 – marzo 2013.
2. Consentimiento informado firmado por los padres o tutores.
3. Asentimiento informado del paciente mayor de 12 años.

#### **e) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Padres, tutores o pacientes que no acepten participar en la investigación.
2. Pacientes pediátricos con LAL previamente tratados con quimioterapia.

#### **f) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes con falta de seguimiento (más de cuatro revisiones).
2. Pacientes que desarrollen una condición sistémica que modifique su tratamiento.
3. Pacientes que quieran dejar de participar en la investigación.

#### **g) VARIABLES**

<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERATIVA</b>	<b>TIPO</b>	<b>CATEGORIAS</b>
<b>1. Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Tiempo de vida en años tomado de la fecha de nacimiento registrada en el	Cuantitativa Continua	

		expediente.		
<b>2. Genero</b>	Término biológico que denota al sexo.	Características biológica que definen mujer y hombre; registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal dicotómica	<b>1. Masculino</b> <b>2. Femenino</b>
<b>5. Desnutrición (Prealbumina)</b>	Deficiencia proteica- calórica medida a través de la glicoproteína que evalúa el estado nutricional.	Nivel de Pre albúmina (PAB) en sangre registrada de los análisis de laboratorio del paciente registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal	<b>17 – 42 mg/dl</b> <b>1. Ausencia:</b> dentro de rangos establecidos <b>2. Presencia:</b> debajo de rangos establecidos
<b>6. Neutropenia</b>	Disminución de neutrófilos circulantes en el recuento de glóbulos blancos.	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en Biometría Hemática del paciente registrado en su expediente.	Cualitativa Ordinal	<b>0. Ausencia de neutropenia</b> <b>1. Neutropenia leve:</b> 1.000-1.500/ml <b>2. Neutropenia moderada:</b> 500-1.000/ml <b>3. Neutropenia severa:</b> -500/ml
<b>7. Higiene oral</b>	Método mecánico y eficaz para eliminar los restos de placa dentobacteriana de la boca por medio de un cepillo dental	Cantidad de placa bacteriana en superficies dentarias, medida con índice O'leary: placa bacteriana en superficies dentarias, teñidas con un agente revelador: sumatoria de superficies dentarias teñidas / total de superficies * 100	Cualitativa nominal	<b>1. 0 a 15%: Higiene oral buena o excelente.</b> <b>2. 16 a 49%: Higiene oral regular.</b> <b>3. 50 a 100%: Higiene oral deficiente.</b> <b>999. No aplica</b> (no hay dientes)
<b>8. Caries</b>	Proceso infeccioso, multifactorial, con reblandecimiento dental.	Dstrucción de los tejidos duros del diente produciendo una cavidad, la cual se examina clínicamente con espejo y explorador odontológico.	Cualitativa Nominal	<b>0. Ausencia</b> <b>1. Presencia</b>
<b>VARIABLES DEPENDIENTES</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERATIVA</b>	<b>TIPO</b>	<b>CATEGORIAS</b>
<b>1. Mucositis oral</b>	Reacción	Utilizaremos la escala	Cualitativa	<b>0. Ausencia:</b>

	<p>inflamatoria de la mucosa orofaríngea, a los fármacos quimioterápicos, afectando una o más partes del tracto alimentario, desde la boca hasta el ano.</p>	<p>de la OMS para mucositis oral.</p>	<p>Nominal</p>	<p>Grado 0: Mucosa íntegra</p> <p><b>1. Grado 1:</b> Eritema generalizado, mucosa enrojecida, no hay dolor, voz normal</p> <p><b>2. Grado 2:</b> Eritema, úlceras poco extensas, mantiene la deglución de sólidos, dolor ligero</p> <p><b>3. Grado 3:</b> Úlceras extensas, encías edematosa, saliva espesa, mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar</p> <p><b>4. Grado 4:</b> Úlceras muy extensas, encías sangrantes, Infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir, Soporte enteral o parenteral y dolor muy extenso</p>
<p><b>2. Infección oral por <i>Cándida</i> spp</b></p>	<p>Infección micótica en cavidad oral causada por <i>Cándida</i> spp</p>	<p>Infección oral por <i>Cándida</i> spp. compatible clínicamente con:</p> <p><b>Candidiasis pseudomembranosa:</b> Placas blancas amarillentas, raspadas se desprenden dejando zona eritematosa, en</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p><b>0. Ausencia</b></p> <p><b>1. Presencia</b> (Cultivo positivo para <i>Candida</i> spp)</p>

		<p>mucosa yugal, orofaringe y laterales de lengua.</p> <p><b>Candidiasis</b></p> <p><b>Eritematosa:</b> Área rojiza mal definida en mucosa oral sin presencia de placas blanquecinas, en dorso de lengua y paladar.</p> <p><b>Candidiasis</b></p> <p><b>Hiperplásica:</b> Placas blancas que no desprenden por raspado, en mucosa yugal cerca de áreas retrocomisurables y lengua.</p> <p><b>Queilitis angular:</b> Enrojecimiento intenso y agrietamiento con formación de costras en comisuras labiales, habitualmente bilateral.</p> <p>Y cultivo positivo para hongos, realizando un frotis directo del área.</p>		
<b>3. Infección oral por virus herpes</b>	Enfermedades mucocutaneas producidas por la familia de los herpesvirus.	Enfermedad mucocutanea por herpesvirus con diagnostico clínico compatible con: <b>Gingivoestomatitis</b>	Cualitativa Nominal	<b>0. Auscencia</b> <b>1. Presencia:</b> (Serología positiva para virus herpes (IgG/ IgM)).



		<p><b>herpética primaria:</b> Gingivitis, encías hemorrágicas, odinofagia, múltiples úlceras precedidas por vesículas de contenido claro amarillento con bordes festoneados y halo eritematoso.</p> <p><b>Infecciones por herpes simple:</b> Múltiples úlceras precedidas por vesículas en ramillete de amarillentas entre 1-10 mm en la unión mucocutánea del labio, intraoralmente vesículas en ramillete, eritematosas en paladar y encía.</p> <p>Y serología positiva para virus herpes (IgG/ IgM).</p>		
<b>5. Infecciones orales bacterianas</b>	Colonización de un organismo en un huésped por especies bacterianas	Colonización de especies patógenas en cavidad oral por diagnóstico clínico y cultivo positivo de la	Cualitativa Nominal	<p><b>0. Ausencia</b></p> <p><b>1. Presencia:</b> Cultivo positivo para bacterias en frotis de lesión oral o recolección</p>

	patógenas.	lesión o secreción oral, compatible con: Perdida de continuidad de la mucosa con halo eritematoso secundaria o no a quimioterapia que prevalezca con o sin secreción purulenta y/o secreción bucal de aspecto turbio, no compatible con fluido salival.		de secreción bucal.
--	------------	--	--	---------------------

## ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizó de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud<sup>41</sup>, Capítulo I, Título II, Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, y según lo estipulado en el Artículo 17, Sección II, del mismo capítulo esta investigación se considera como riesgo mínimo, así mismo todos los procedimientos fueron de acuerdo a los Artículos 21 y 22, y al Informe Belmont<sup>42</sup>, principios éticos y directrices para la protección de Sujetos humanos de investigación; se les solicitó de forma voluntaria su consentimiento informado por escrito a los padres y/o tutores de los pacientes y se considero el asentimiento informado para los mayores de 12 años de edad.

Este proyecto de investigación no causó injuria a las estructuras de la cavidad bucal, se les explicó verbalmente a los padres o tutores de los pacientes y a los mismos pacientes, la justificación y objetivo de la investigación y los procedimientos que se llevaron a cabo, los cuales fueron: Exploración de la cavidad bucal en busca de lesiones orales en los pacientes pediátricos bajo tratamiento con quimioterapia, control de placa dentobacteriana a través del índice O'leary, se les informó si tenían alguna lesión oral y

el resultado del índice de placa dentobacteriana, para que tomaran medidas preventivas y de higiene bucal hacia los pacientes pediátricos.

Se les garantizo que responderíamos a todas las preguntas y dudas acerca de los procedimientos de la investigación y se les informo que podrian renunciar a participar en el estudio en cualquier momento, sin que por ello se crearan prejuicios acerca de su atención y tratamiento en el servicio medico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos fueron recolectados en una base de datos del programa excel, posteriormente se exportaron al programa SPSS versión 18 para su analisis por medio de medidas de frecuencia, análisis bivariado con prueba exacta de Fisher y riesgo relativo de presentar lesiones orales en cada variable con asociación estadísticamente significativa.

## **RECOLECCIÓN DE DATOS**

Con proyecto aprobado por el comité de ética e investigación y número de registro 017/2012, se realizo una prueba piloto en 13 pacientes pediátricos con diferentes diagnósticos oncológicos y diferentes tratamientos de quimioterapia con la finalidad de probar la logística del método de recolección de datos, estandarización de criterios clínicos y cuantificar el tiempo aproximado en que se realizo consentimiento y/o asentimiento informado (para pacientes mayores de 12 años), examen extra e intraoral e índice de higiene oral, el cual fue de 20 minutos para cada paciente aproximadamente, logrando identificar errores en el procedimiento y la reestructuración de recolección de datos, agregando datos para el estudio y eliminando repetidos.

Los investigadores se estandarizaron hasta obtener un coeficiente Kappa simple ( $k$ ) y Kappa ponderado ( $kp$ ) de 0.61 a 0.80 como mínimo; se logro una  $k$  intraobservador del investigador 1 para presencia o ausencia de infección bucal de 0.70 y una  $kp$

para grados de mucositis oral según la OMS de 0.66; el investigador 2, obtuvo una  $k$  de 0.72 para presencia o ausencia de infección bucal y una  $kp$  de 0.78 para mucositis; se realizó una  $kp$  interobservador para grados de mucositis oral obteniendo 0.76 y una  $k$  para presencia o ausencia de infección bucal de 0.84, lo que representa una concordancia sustancial y aceptable.

El examen bucal se realizó previas barreras de protección física, lámpara de luz artificial, espejo #5 y explorador odontológico para examinar caries (en casos necesarios). Los datos recolectados se registraron en una base de datos en excel, para su posterior análisis en el programa estadístico SPSS versión 18.

La investigación inició en pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de Leucemia aguda linfoblástica, vírgenes a tratamiento quimioterápico que ingresaron para tratamiento oncológico, durante marzo 2012 – marzo 2013, se les invitó a los padres y/o tutores a participar en la investigación, se les solicitó consentimiento informado por escrito, se consideró asentimiento de los pacientes mayores de 12 años; se inició con la revisión del expediente clínico para recabar datos como: Edad, sexo, diagnóstico del tipo de leucemia, protocolo de quimioterapia asignado, nivel de percentil para su edad, peso y estatura, niveles celulares en la biometría hemática y nivel de prealbumina, además se realizó examen intra y extra oral en búsqueda de lesiones orales, mucositis oral de acuerdo a la escala de la OMS (Tabla 2) y presencia o ausencia de infección bucal, en caso de presencia de infección bucal se realizó un cultivo directo de la lesión oral o secreción bucal según sea el diagnóstico clínico; además se notificó al servicio tratante para su atención, a si mismo se realizó la identificación de higiene oral en base al índice O'leary<sup>44</sup>, el cual mide la presencia de placa dentobacteriana en órganos dentarios teñidos con un agente revelador de placa dentobacteriana.

El índice O'leary se obtiene aplicando la siguiente fórmula: Sumatoria de superficies dentarias teñidas / total de superficies presentes \* 100, (Figura 2) lo que dará como resultado un porcentaje que indica:

- Higiene oral excelente: De 0 a 15%
- Higiene oral regular: De 16 a 49%
- Higiene deficiente: De 50 a 100%

A todos los pacientes se le enseñó técnica de higiene oral dependiendo su edad.

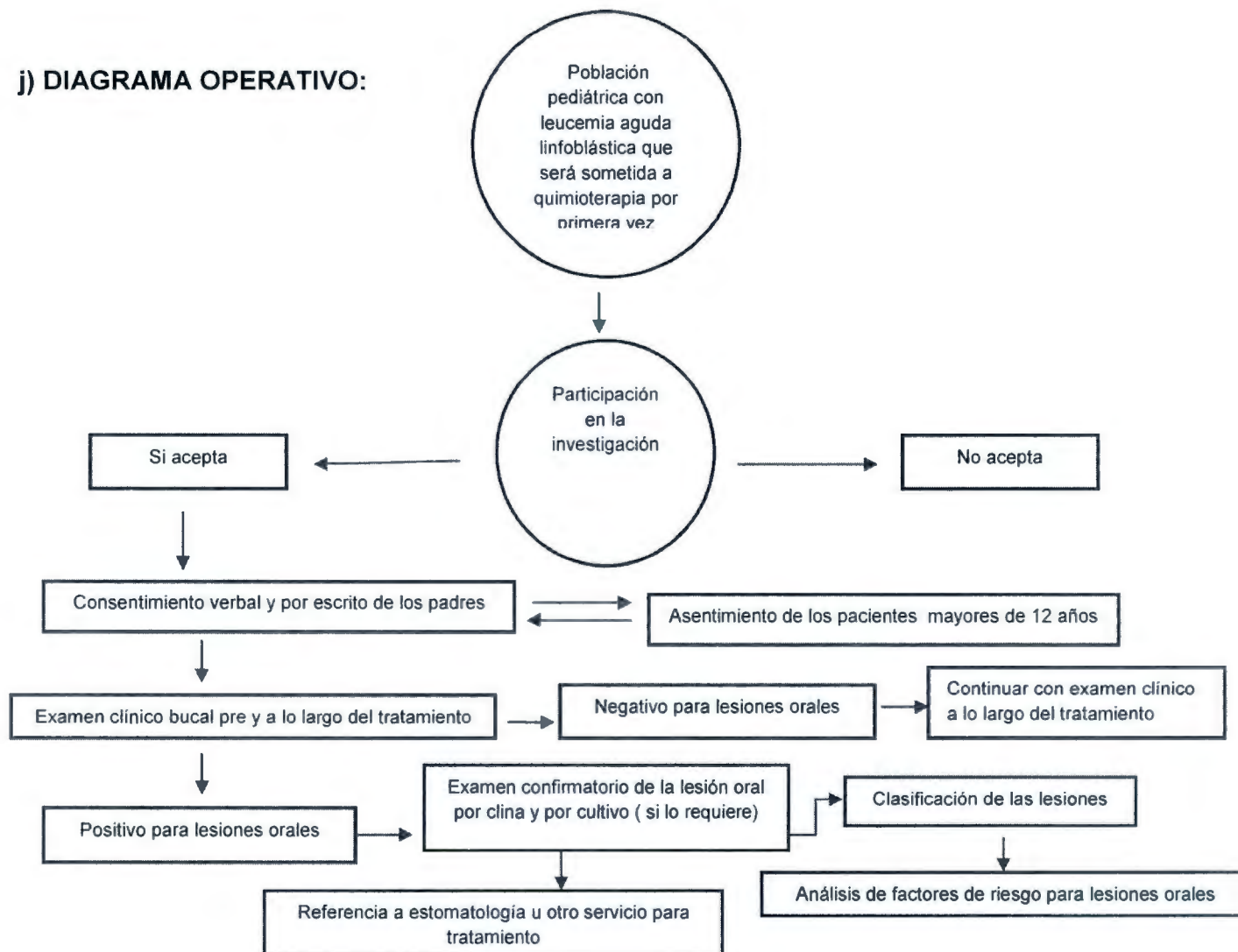
**Índice de O'Leary**

Índice primera consulta										%		Fecha: / /			
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

**Figura 2.** Odontograma para contabilizar superficies dentarias teñidas.

La examinación de la mucosa oral y medición de higiene oral se realizaron una vez por semana coincidiendo con la aplicación de quimioterapia o en citas control del servicio de oncología; las condiciones clínicas de las mediciones se hicieron en consulta externa del servicio y en hospitalización cuando así lo requerían.

### j) DIAGRAMA OPERATIVO:



### ORGANIZACIÓN

#### a) RECURSOS HUMANOS:

Para la realización de este estudio se contó con el apoyo de un médico oncólogo pediatra adscrito al Instituto Nacional de Pediatría, un residente del tercer año de la especialidad de pediatría, tutor del programa de maestría y doctorado en ciencias médicas, odontológicas y de la salud y la alumna del mismo.

**b) RECURSOS MATERIALES:**

Barreras de protección física, guantes, cubre boca, lámpara de exploración, estuche de exploración odontológica estéril, y pastillas y/o gotas reveladoras de palca dentobacteriana.

**c) PRESUPUESTO:**

Los gastos generados por esta investigación corrieron a cargo de la alumna del programa de maestría y del Instituto Nacional de pediatría.

**RESULTADOS**

**PRUEBA PILOTO:** La relación hombre-mujer fue de 1:1.16, el 53.8% fueron hombres, la media de edad general fue de 7.92 años  $\pm$  5.57 años, la media de edad para las mujeres fue de 6.67 años  $\pm$  5.88 años con un rango de 3 –16, la media de edad para los hombres fue 9 años  $\pm$  5.50 años con un rango de 1- 17. El 46.2% de la muestra tuvo lesión oral, de estos el 65.05% fueron mujeres y 34.95% fueron hombres, el 15.4% presentaba mucositis oral y eran mujeres; el 7.7% presentó candidiasis y fue mujer; el 7.7.% presentó infección por herpes virus y fue mujer; el 23.1% de la muestra presentaba infección bacteriana corroborada clínicamente, de estos el 15.4% eran mujeres y el 7.7% eran hombres; el 76.9% presentaba higiene oral deficiente y el 30.8% tenía caries.

El 69.3% tenía neutropenia (leve, moderada y severa), de estos el 66.7% tenían neutropenia severa y eran hombres, en cuanto a desnutrición tomando como base la percentila para edad, peso y talla, las 7 mujeres estaban dentro de su percentila, 2 (33.3%) de los 6 hombres representaron desnutrición (Tabla 3). Los resultados anteriores justificaron la importancia de continuar con la investigación para determinar si un foco infeccioso oral predispone una infección sistémica e incide en

**Tabla 3.** Descriptivos de la prueba piloto en niños con diagnóstico oncológico en quimioterapia

Característica		n=13
Edad (media en años)		7.92 ± 5.57
Genero	Masculino	6 (46.2)
	Femenino	7 (53.8)
Incidencia de lesiones orales		6 (46.2)
Incidencia de mucositis		2 (15.4)
Incidencia de candidiasis		1 (7.7)
Incidencia por virus herpes		1 (7.7)
Incidencia de infecciones bacterianas		3 (23.1)
Incidencia de desnutrición		4 (30.7)
Incidencia de neutropenia		9 (69.3)
Higiene oral	Deficiente	10 (76.9)
Incidencia de caries dental		4 (30.8)

Los datos se presentan como número (%), promedio ± desviación estándar

**RESULTADOS DEL ESTUDIO:** El estudio representa una muestra por conveniencia de 17 niños con LAL en quimioterapia durante marzo 2012 a marzo 2013 con un periodo de seguimiento semanal durante 8 semanas (2 meses), 15 (88%) en Protocolo San Judas XIII B y 2 (12%) en BFM 90. El análisis descriptivo se presenta en Tabla 4 y 5.

**Tabla 4.** Características de los niños con LAL, participantes del estudio.



**Tabla 4.** Características de los niños con LAL, participantes del estudio.

<b>Característica</b>	<b>n=17</b>
	<b>Media</b>
Edad, años	6.5 ± 4.9
Genero	
Masculino	13 (76.5)
Femenino	4 (23.5)
Diagnóstico	
LAL pre-B	14 (82.4)
LAL células T	3 (17.6)
Incidencia de desnutrición	9 (52.9)
Incidencia de neutropenia severa	17 (100)
Higiene oral	
Regular	2 (11.8)
Deficiente	15 (88.2)
Incidencia de caries dental	4 (23.5)
Promedio de seguimiento, semanas	7.6 ± 1.4

Los datos se presentan como número (%), promedio ± desviación estándar

**Tabla 5.** Incidencia acumulada (IC95%) de lesiones orales y sistémicas, y mortalidad a las 8 semanas, en niños con LAL

<b>Característica</b>	<b>n=17</b>	<b>IA (IC95%)</b>
Lesión oral	12	70.6 (46.8-86.7)
Mucositis oral	11	64.7 (41.3-82.7)
Grado 1	1	5.8 (1.0-26.9)
Grado 2	5	29.4 (13.3-53.1)
Grado 3	1	5.8 (1.0-26.9)
Grado 4	4	23.5 (9.5-47.2)
Candidiasis oral	2	11.8 (3.3-34.3)

Infección bacteriana oral	5	29.4 (13.3-53.1)
Infección por VHS	1	5.8 (1.0-26.9)
Infecciones bacterianas sistémica	7	41.2 (21.6-63.9)
Supervivencia	15	88.2 (65.6-96.7)
Muerte por todas las causas	2	11.8 (3.3-34.3)

---

Los datos se presentan como número. IA, incidencia acumulada; IC95%, intervalo de confianza al 95%.

De los pacientes 13 (76.5%) fueron hombres; la media de edad fue 6.5 años  $\pm$  4.9 años (rango de 2-16 años). 12 (70.6%) de los pacientes tuvieron lesión oral, 11 pacientes (64.7%) algún grado de mucositis oral: 5.8% mucositis grado 1, 29.4% grado 2, 5.8% grado 3 y 23.5% grado 4. Se realizaron 24 cultivos de cavidad bucal (21 recolectados de secreciones bucales en frasco para anaerobios y cultivados en diferentes agares y caldo tioglicolato, dos KOH para *Candida albicans* y 1 serología para VHS a través de IgG e IgM) de estos 20 fueron positivos, un KOH para candidiasis oral fue positivo y 19 cultivos de secreciones orales; 5 (29.4%) experimento infección bacteriana sobreagregada a mucositis, corroborada con cultivo directo de la lesión oral (*Escherichia coli*, *Cocos gram positivos*, *Enterococcus clocae*, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y *Bacilos gram negativos*) y el 11.8% candidiasis oral con KOH positivo.

La incidencia de mucositis oral dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento fue de 64.7% (11/17) y para mucositis oral grados 3 y 4, que representan los grados mas severos fue 29.3% (5/17). Todos los pacientes (100%) tuvieron al menos una vez neutropenia severa (17/17), 52.9% (9/17) desnutrición, 11.8% (2/17) higiene oral regular, 88.2% (15/17) higiene oral deficiente y 23.5% caries (Tabla 5).

En el análisis bivariado con prueba exacta de Fisher los factores de riesgo asociados a mucositis oral grado 3 y 4 fueron: Desnutrición por 2 semanas o mas (Riesgo

relativo (RR) 2.66, IC 95% 1.06 - 2.50,  $p= 0.009$ ), neutropenia severa por 4 semanas o mas (RR 2.00, IC 95% 1.07-3.71,  $p= 0.044$ ) y una higiene oral deficiente durante 4 semanas o mas (RR 3.50 IC 95% 1.08-11.29,  $p= 0.003$ ); el riesgo para desarrollar infección bacteriana sistémica asociado a mucositis grado 3 y 4 fue RR de 2.10 , IC 95% 0.24 – 1.25,  $p=0.101$ , aunque no existió una significancia estadística a través de  $p$  exacta de Fisher, clínicamente si observamos una tendencia del riesgo para infección sistémica para los pacientes con lesiones orales sobreinfectadas, 4 de los 5 pacientes con mucositis oral grado 3 y 4 y sobreinfección oral la presentaron (Tabla 6).

**Tabla 6.** Factores de riesgo asociados a mucositis grados 3 o 4 vs pacientes con mucositis 0,1 y 2.

Característica		Mucositis 3 y 4 (n=5)	Sin mucositis 3 y 4 (n=12)	RR (IC95%)	P
Edad	< 4 años	2 (40)	8 (66.7)	1.00	
	≥ 4 años	3 (60)	4 (33.3)	1.40 (0.68-2.85)	0.593
Genero	Femenino	0 (0)	4 (33.3)	1.00	
	Masculino	5 (100)	8 (66.7)	1.62 (1.06-2.50)	0.261
Desnutrición	< 2 semanas	0 (0)	9 (75.0)	1.00	
	≥ 2 semanas	5 (100)	3 (25.0)	<b>2.66 (1.09-6.54)</b>	<b>0.009*</b>
Neutropenia severa	< 4 semanas	0 (0)	7 (58.3)	1.00	
	≥ 4 semanas	5 (100)	5 (41.7)	<b>2.00 (1.07-3.71)</b>	<b>0.044*</b>
Higiene oral deficiente	< 4 semanas	0 (0)	10 (83.3)	1.00	
	≥ 4 semanas	5 (100)	2 (16.7)	<b>3.50 (1.08-11.29)</b>	<b>0.003*</b>
Caries dental	Ausente	3 (60)	10 (83.3)	1.00	
	Presente	2 (40)	2 (16.7)	1.54 (0.55-4.28)	0.538

Caries dental	Ausente	3 (60)	10 (83.3)	1.00	
	Presente	2 (40)	2 (16.7)	1.54 (0.55-4.28)	0.538
Infección bacteriana sistémica	Ausente	1 (20)	9 (75)	1.00	
	Presente	4 (80)	3 (25)	2.10 (0.24-1.25)	0.101

Los datos se presentan como número (%). RR, riesgos relativos \*  $p < 0.05$

Como parte del tratamiento multidisciplinario, las intervenciones y recomendaciones realizadas en beneficio de los pacientes durante el estudio fueron, la examinación intra y extraoral en busca de lesiones orales previo al inicio del tratamiento, educación a los padres o tutores y a pacientes acerca de los cuidados bucales y la importancia de esta durante el tratamiento, a los pacientes que presentaron caries se les hizo una intervención a cargo del Servicio de Estomatología Pediátrica de la misma Institución para rehabilitación bucal previo al inicio de la quimioterapia. Cada semana durante su seguimiento se les realizó identificación de higiene bucal; a los pacientes con diagnóstico de mucositis grado 2, se les informó a los padres acerca de la evaluación de esta, se les recomendó higiene gentil de cavidad bucal con cepillo dental de cerdas suaves y dieta blanda libre de irritantes, al paciente con mucositis grado 3 se le implementó tratamiento con antibióticos para evitar su evolución al grado más severo, higiene gentil con cepillo dental de cerdas suaves y dieta blanda libre de irritantes más enjuagues con GELCLAIR® y a los pacientes con mucositis grado 4 se les tomó hemocultivos y cultivo directo de la ulcera de cavidad bucal, se les cubrió con antibióticos de amplio espectro, y dada la baja ingesta por vía oral se interconsultó a gastroenterología para nutrición enteral o parenteral.

## DISCUSIÓN

Los resultados de la prueba piloto y la muestra demuestran que existe una asociación entre la desnutrición, neutropenia posterior a la quimioterapia e higiene oral deficiente para el desarrollo de los grados más severos de mucositis oral; aunque en el análisis bivariado el sexo no estuvo asociado a mucositis oral, en la

prueba piloto las mujeres presentaron mayor número de lesiones orales en comparación con los hombres, a pesar de que los hombres presentaban mas neutropenia y más de la mitad tenían higiene oral deficiente.

En la muestra de 17 pacientes el riesgo relativo (RR) de infección sistémica bacteriana para los pacientes con lesiones orales sobreinfectadas (mucositis grado 3 y 4), nos indica que puede existir una tendencia clínica para el desarrollo de infección sistémica (RR 2.10) a partir de un foco local oral, aunque estadísticamente no es significativo ( $p=0.101$ ), si existe una tendencia de riesgo, lo cual debe de ser tomado en cuenta ya que la no significancia estadística por calculo de  $p$  exacta de Fisher puede deberse al tamaño pequeño de la muestra; el cálculo de riesgos está marcando una tendencia desfavorable (RR 2.10), sobretodo porque se observó que en cinco pacientes donde se documentó infección bacteriana bucal corroborada por cultivo de la lesión oral con desarrollo de *Escherichia coli*, *Cocos gram positivos*, *Enterococcus clocae*, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y *Bacilos gram negativos* respectivamente, desarrollaron datos clínicos de septicemia, 3 de estos pacientes con positividad en el hemocultivo para las mismas bacterias y necesidad de atención en la Unidad de Terapia Intensiva; otro paciente con datos clínicos de virus herpes en cavidad oral, presentó choque séptico sin hemocultivos positivos, lo anterior sugiere que existe una asociación de riesgo para el desarrollo de bacteriemias a partir de una lesión oral mal abordada, asociación que es necesario de seguir investigando para determinar cuáles son los verdaderos riesgos con un número mayor de pacientes, similar a lo reportado por Anirudhan, 2008<sup>33</sup> y Cheng KK, 2008<sup>34</sup>, que describen a la neutropenia y al deficiente estado de salud bucodental durante el tratamiento oncológico con la presencia de mucositis oral, principalmente con sus grados más severos; en nuestro estudio mas de la mitad de ambas muestras presentaron higiene oral deficiente, lo que también es corroborado en asociación con mucositis oral por Pico, 1998<sup>17</sup>; Epstein y Schubert, 1999 y Sonis, 2000<sup>36</sup> mencionan que un 20 a un 50 % de las septicemias en los pacientes inmunodeprimidos se originan en boca, lo que en conjunto agravan el cuadro clínico del paciente, comprometiendo la respuesta

inmunológica y aumentando así el grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes, además de afectar la calidad de vida y las repercusiones económicas que conllevan.

Otros autores como Raber-Durlacher, 2004<sup>25</sup> proponen que la colonización bacteriana de las lesiones de la mucosa, resulta en la penetración de sustancias de la pared celular tales como el lipopolisacáridos en los tejidos submucosos lo que contribuye a un incremento de la producción de citoquinas proinflamatorias, esto exacerba la severidad de la mucositis y conduce a una lesión tisular prolongada. La infección oral es una complicación frecuente durante la mielosupresión inducida por la quimioterapia, y hay pruebas considerables de que la microflora oral es una importante fuente de infección sistémica, ya que puede actuar como una puerta de entrada para los microorganismos patógenos y trasladarlos a los ganglios linfáticos regionales y / o al torrente sanguíneo.

La edad de los pacientes parece también estar jugando un papel muy importante para el desarrollo de complicaciones en nuestros pacientes, ya que los 5 pacientes que desarrollaron un estado grave con lesión oral sobreinfectada tenían un promedio de 2.2 años de edad, con respecto a lo anterior, Figliolia et al, 2008<sup>36</sup> reportaron que la mayoría de los pacientes con mucositis oral tenían edades entre los 2 y 5 años, coincidiendo con otros autores como Pico et al, 1998<sup>17</sup>, donde observaron complicaciones odontológicas mas frecuentes en niños menores de 12 años de edad.

De acuerdo a lo reportado por Anirudhan, 2008<sup>37</sup> la cavidad oral ha demostrado ser una fuente tanto de septicemia bacteriana y como fúngica; organismos fúngicos fueron más comúnmente aislados de lesiones de la mucosa bucal, seguida por infecciones bacterianas; en un estudio de 1.000 pacientes hospitalizados en quimioterapia, reportado por el mismo autor, menciona que la *Cándida albicans* no había causado candidemia sistémicas aunque es un colonizador invasivo y que la colonización por *Candida tropicalis*, un hongo más agresivo, debe generar un alto

índice de sospecha de diseminación sistémica en pacientes neutropénicos, en nuestro estudio, el 11.8% de la muestra presentó infección bucal por *Cándida albicans* aislada directa de la lesión, no causando repercusión sistémica coincidiendo con lo reportado.

Nuestros hallazgos también fueron consistentes con estudios previos como el de Cheng KK, 2011<sup>21</sup> en el que la incidencia de mucositis oral en pacientes pediátricos en quimioterapia fue alta al compararla con sus resultados (41% vs 64.7% (IC 95% 41.3-82.7)) y comparada con una revisión retrospectiva de historias clínicas reportada por el mismo autor, donde se encontró una incidencia de mucositis oral del 46% en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia.

Los factores de riesgo relacionados con los grados más severos de mucositis oral (3 y 4 según la OMS) fueron la desnutrición, la neutropenia severa (< 500/ml) y una higiene oral deficiente  $\geq 4$  semanas, donde el riesgo de esta última podría sugerir que fue el factor más importante, seguido de la desnutrición y la neutropenia severa, lo que se contrapone con investigaciones donde reportan que la disminución del número de neutrófilos a sido el factor más importante para el desarrollo de mucositis oral, por el deterioro de la capacidad para proteger a la mucosa oral contra el daño producido por la citotoxicidad indirecta y tener un mayor riesgo de colonización microbiana en las superficies mucosas lesionadas como resultado de un aumento de las citoquinas pro-inflamatorias en la mucosa oral.

Sin embargo estas asociaciones en nuestros resultados reflejan la etiología multifactorial de la mucositis oral, donde cabe destacar que la intensidad, el número de dosis, el tipo de quimioterapia y la predisposición genética de cada paciente no se consideró en este estudio, destacando la importancia de considerarlos en estudios futuros para confirmar estos hallazgos.

## CONCLUSIÓN

La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer; la mucositis oral es la lesión más frecuente posterior a la quimioterapia, debido a altas tasas de rotación celular de la mucosa oral; los riesgos para su desarrollo propuestos por diversos autores resultan de múltiples factores, incluyendo a diagnóstico, tipo de quimioterapia, edad, sexo, índice de masa corporal antes de la quimioterapia, recuento absoluto de neutrófilos, alto recuento de leucocitos al diagnóstico, estado nutricional, ambiente microbiano oral, pre existente condición oral, higiene oral, historia pasada de mucositis, alteraciones en la saliva, náusea/vómito, nivel de ansiedad, fiebre, uso de suplementos multivitamínicos, uso de factor de crecimiento, antibióticos previos, uso de esteroide, valor de creatinina, enfermedad sistémica simultánea, toxicidad hepática y renal y la predisposición genética, aunque en este estudio los factores de riesgo asociados a mucositis oral únicamente fueron la desnutrición, la neutropenia severa ( $< 500/\text{ml}$ ) y una higiene oral deficiente  $\geq 4$  semanas.

La mucositis oral no solo representa una simple o sencilla lesión local, sino una serie de circunstancias con potencial de desarrollo para eventos infecciosos sistémicos, nutricionales, psicosociales con afectación en la calidad de vida entre otros, que pueden desencadenar a una serie de factores que incluyen dolor oral, anorexia, xerostomía y posteriormente desnutrición, inclusive un cambio del curso de la terapia oncológica o la interrupción de esta según la severidad de la misma, y el riesgo de mortalidad de estos pacientes por una carga de virus, hongos o bacterias a partir de un foco infeccioso aparentemente local desarrollado en la cavidad oral. Aunque lo que actualmente parece estar de moda el estudio de la mucositis oral, es la investigación de factores pronósticos a nivel de las plataformas de biología molecular y la genética para determinar la evolución clínica y los resultados del tratamiento en los niños con cáncer, es de resaltar la vital importancia que adquiere un aspecto que en muchas ocasiones está descuidado por su aparente inofensiva importancia como es el desarrollo de mucositis oral con focos de infección sobreagregados



secundarios al efecto citotóxico de la quimioterapia en los pacientes con cáncer, pero que sin una detección temprana y un cuidado específico y oportuno, pueden llegar a ser verdaderos eventos catastróficos en los mismos. Actualmente la literatura internacional ha resaltado la importancia de evaluar los factores de riesgo para la mucositis oral en niños y adolescentes, ya que la tasa de mitosis epitelial es más rápida y con más receptores del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio, observando que la severidad de la mucositis ha sido mayor para este grupo de edad.

El impacto que puede tener este estudio puede brindar una mejor perspectiva acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales y de los eventos sistémicos desarrollados a partir de estas, en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia y así posteriormente sustentar un programa preventivo y de atención a través de una guía de práctica clínica desarrollada para este tipo de pacientes a partir de los presentes hallazgos, ya que la integridad de la mucosa oral para el éxito de la quimioterapia sin lugar a dudas, constituye un pilar muy importante; el reconocimiento de la cavidad oral como un sitio importante para las complicaciones a nivel sistémico ha provocado un aumento de la cooperación entre médicos, enfermeras y profesionales de la salud dental, pero su aplicación sistemática no ha sido constante y fortalecida, lo que hace que el cuidado de la cavidad oral sigue siendo relativamente poco frecuente en niños sometidos a quimioterapia.

La investigación clínica incluyendo un número significativo de pacientes se debe realizar para desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia y formar una base sólida para el reconocimiento de la necesidad médica de atención de apoyo estomatológico, además, las nuevas estrategias de tratamiento del cáncer justifican la adaptación continua de los regímenes de cuidado oral para cambiar el alcance de las complicaciones orales.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Instituto Nacional de Pediatría y al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Patología estructural y funcional. 6°ed. McGraw Hill. 1999.
2. Organización mundial de la salud, OMS. Nota descriptiva N° 297 Cáncer. 2010. Rhttp://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html
3. Rivera Luna R. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México: Editores de textos mexicanos, 2007.p. 1-20.
4. Gordón NM, Pereira PL, Souza BL, Olivera PT, Fernandes MZ. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. Av. Odontoestomatol. 2005; 21(3): 127-139.
5. Tirado GL, Mohar, BA. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. Cancerología. 2007; 2: 109-120.
6. Rivera Luna R, Martínez AA, Cárdenas CR, Leal LC, Ruano AJ. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la ciudad de México y área metropolitana. Rev Inst Nal Cancerol.1995; 41(1): 9-13
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos nacionales. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2780&ep=50>
8. González RA, Rizo RP, Chico AP, Serrano SA, Sánchez CF, Lucas RE y cols. Mortalidad del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría como problema de salud pública. Acta Pediatr Mex. 2009; 30(2):124-7.
9. Rivera Luna R. Hemato – Oncología Pediátrica. Principios generales. México: Editores de textos mexicanos. 2006. p.1-16.



10. Pizzo PA and Poplack DG. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2006
11. Secretaria de Salud. Dirección General de Información en Salud, 2002.  
<http://www.censia.salud.gob.mx/interior/cancer/cancermundial.html>
12. Crespo SE. Epidemiología de las leucemias agudas. Hematología 2010; 11Suppl. 1:S37-39
13. Sabater RM, Rodríguez de Rivera CM, López LJ, Chimenos KE. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. Av. Odontoestomatol. 2006; 22 (6): 335-342.
14. Caribé GF, Chimenos KE, López LJ, Finestres ZF, Guix MB. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral. 2003; 8:178-87.
15. Peterson DE, D'Ambrosio JA. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. Dent Clin of North Am. 1992; 36(4): 945-66.
16. Fadda G, Campus G and Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. BMC Oral Health. 2006; 6:13
17. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. The Oncologist. 1998; 3:446-451
18. Silvestre-Donat FJ, Puente SA. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. Av. Odontoestomatol. 2008; 24 (1): 111-121.
19. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. Haematologica. 2007; 92(2):222-231
20. López CF, Oñate SR,Roldán C,Cabrerizo M.Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Med Oral Patol Oral Cir Bucal.2005;10: 412-21.
21. Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson D, et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. Oral Oncol. 2011; 47(3): 153–162.

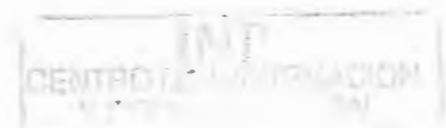
22. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B (5): 281-92.
23. Khan SA, Wingard JR. Infection and Mucosal Injury in Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; 29. p 31-36.  
<http://jncimono.oxfordjournals.org/content/2001/29/31.full.pdf+html>
24. Puyal M, Jiménez C, Chimenos E, López J, Juliá, A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral.* 2003; 8:10-8
25. Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral Complications and Management Considerations in Patients Treated with High-Dose Chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy.* 2004; 1(4): 219-229
26. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Clinical practice guidelines. Annals of Oncology.* 2011; 22 (Supplement 6): vi78–vi84.
27. Hernández FA, Oñate SRE, Cabrerizo MMC, De- Arriba-de-la-Fuente F, Heras FI, García VV. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jan 1; 17 (1): 94-101.
28. Silverman SJ. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol* 2007; 5 (2 suppl1): 13-21
29. Soares FA, Luz de Aquino AR, Pereira de Carvalho C, Nonaka WC, Almeida D, Pinto PL. Frequency of Oral Mucositis and Microbiological Analysis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with 0.12% Chlorhexidine Gluconate. *Braz Dent J.* 2011; 22(4): 312-316
30. Perry, Michael C. *The Chemotherapy Source Book, 4th Edition.* Lippincott Williams & Wilkins. 2008. 19-22.
31. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A: Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile.* 2011; 139: 373-381

32. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *International Journal of Paediatric dentistry*. 2011; 21: 210– 216
33. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya I. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatrics*. 2008; 45:47-51
34. Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, Thompson DR. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case- control study. *Oral Oncology*. 2008; 44: 1019-1025.
35. Cheng KKF. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/ vomiting and oral mucositis in children with cáncer. 2008; *European Journal of cancer Care*. 2008; 17: 306-311
36. Figliolia SL, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JR, Mauricio AR et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analisis of 169 paediatric patients. *Oral Diseases*. 2008; 14: 761-766.
37. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48: 435-440.
38. Hernández FA, Oñate SR, Cabrerizo MM, de Arriba de la Fuente F, Heras FI, Vicente GV. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012; 17 (1): 94-101.
39. Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncology*. 2010; 46: 475–479
40. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, Márton I. Significance Of Oral Candida Infections In Children With Cancer. *Pathology Oncology Research*. 2006; 12(4): 237-41.
41. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud  
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

42. Informe Belmont. Principios éticos y directrices para la protección de Sujetos humanos de investigación.

[http://medicina.unmsm.edu.pe/investigacion/etica/documentos/5.%20belmont\\_report.pdf](http://medicina.unmsm.edu.pe/investigacion/etica/documentos/5.%20belmont_report.pdf)

43. Echeverria JJ, Pumarola SJ. El manual de odontología, 2° ed. MASSON.2002.p. 25-27



## ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD / PROGRAMA DE PEDIATRÍA MÉDICA

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LESIONES ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN QUIMIOTERAPIA**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

**FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_ Fecha: // // .Sexo: (1) (2) Edad: \_\_\_\_\_  
 Domicilio: \_\_\_\_\_ Nivel socioeconómico: \_\_\_\_\_ Diagnostico: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio quimioterapia: // //  
 Días transcurridos de quimioterapia: \_\_\_\_\_ Fecha de ultima quimioterapia: // // .N° de revisión: \_\_\_\_\_ Fecha inicio de Mucositis: // //  
 Protocolo quimioterapia:(1) (2) Fase de Quimioterapia:(1) (2) (3) Curva de crecimiento en percentiles:(1) (2) (3) BH: // // Leu: Nt:  
 (0)(1) (2) (3) Hb: Hto: Lt: Mon: Pla: PAB: \_\_\_\_\_ (1) (2) Peso: \_\_\_\_ Percentil: (1) (2) (3) Talla: \_\_\_\_ Percentil:(1) (2) (3)

		LOCALIZACIÓN	Fecha de aparición
<b>1. LESIONES ORALES</b>	0. Ausencia 1. Presencia		
<b>2.MUCOSITIS</b>	0. Ausencia 1. Presencia		
<b>CLASIFICACIÓN DE LA MUCOSITIS (OMS)</b>			
Mucosa íntegra	0. Grado 0		
Eritema generalizado / Mucosa enrojecida No hay dolor / Voz normal	1. Grado 1	Mucosa labial Mucosa yugal Lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
Entema / Úlceras poco extensas Mantiene la deglución de sólidos/ Dolor ligero	2. Grado 2	Mucosa labial Mucosa yugal Lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
Úlceras extensas / Encías edematosas Saliva espesa / Capacidad de deglutir líquidos Dolor / Dificultad para hablar	3. Grado 3	Mucosa labial Mucosa yugal Lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
Úlceras muy extensas / Encías sangrantes Infecciones No hay saliva / Imposibilidad de deglutir Soporte enteral o parenteral / Dolor muy extenso	4. Grado 4	Mucosa labial Mucosa yugal Lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
<b>3. INFECCIONES MICÓTICAS ORALES</b> Por clínica: Por cultivo:	0. Ausencia 1. Presencia		
<b>INFECCIONES MICÓTICAS SISTÉMICAS</b> Por clínica: Por cultivo:	0. Ausencia 1. Presencia		
<b>INFECCIONES POR EL HONGO CÁNDIDA ALBICANS</b>	0. Ausencia 1. Presencia	Mucosa labial Mucosa yugal Lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
<b>TIPOS DE CANDIDOSIS</b>	Eritematosa	Pseudomembranosa	Hiperplásica
Otros:			
<b>4.INFECCIONES VIRALES ORALES</b> Por clínica: Por cultivo:	0. Ausencia 1.Presencia		Fecha de aparición
<b>INFECCIONES VIRALES SISTÉMICAS</b> Por clínica: Por cultivo:	0. Ausencia 1.Presencia		
Virus herpes simple	0. Ausencia 1. Presencia	Mucosa labial Mucosa yugal Lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
Virus herpes zoster	0. Ausencia 1. Presencia	<b>Localización:</b>	
Citomegalovirus	0. Ausencia 1. Presencia	Mucosa labial Mucosa yugal lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
Otros:			
<b>5. INFECCIONES BACTERIANAS ORALES</b> Por clínica: Por cultivo:	0. Ausencia 1.Presencia	Mucosa labial Mucosa yugal lengua	Piso de boca Paladar blando Otros:
<b>5. INFECCIONES BACTERIANAS SISTÉMICAS</b> Por clínica: Por cultivo:	0. Ausencia 1.Presencia		
Sitio de aislamiento el espécimen	<b>Bacteria aislada:</b>	1. Hemocultivo central 2. Hemocultivo periférico 3 Lesión Oral	

Gingivitis	0. Ausencia 1. Presencia	4. Otros Localización:
Gingivitis Ulceronecrosante Aguda	0. Ausencia 1. Presencia	Localización:
Periodontitis Ulceronecrosante Aguda	0. Ausencia 1. Presencia	Localización:
Abscesos Periapicales	0. Ausencia 1. Presencia	Localización:
6. ULCERAS INESPECÍFICAS	0. Ausencia 1. Neutropénicas 2. Traumáticas	Localización:
7. CARIES	0. Ausencia 1. Presencia	

3. EVALUACION DE HIGIENE ORAL Y ESTADO DE SALUD BUCAL.

Cantidad de superficie dentaria teñida \*100=  
Total de superficies dentarias presentes

- 1 0-15%: Higiene Oral Buena o Excelente
- 2 16 a 49%: Higiene Oral Regular
- 3 50 a 100%: Higiene Oral Deficiente
- 999 No aplica

**Índice de O'Leary**

Índice primera consulta % Fecha: / /

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Índice Alta % Fecha: / /

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Fecha	SERVICIO INTERCONSULTANTE	MOTIVO	TERAPEUTICA	RESOLUCION 1. Si 2. No 3. Continua

Hemocultivo: Fecha: // //

0: central	
1: Periférico	
0: Aerobios	
1: Anaerobios	
2: Hongos	
Crecimiento:	
Sensibilidad:	
Nombre de la bacteria aislada:	

Biometría hemática: Fecha: // //

Hb.	
Hto	
Leu	
NT	
LT	
MON	
Plaq	
PCR	

	Frotis de lesión en cavidad oral:	Fecha de cultivo (+)
0: Mucosa yugal		
1: Lengua		
2: Faringe		
3: Encía		
0: Aerobios		
1: Anaerobios		
2: Hongos		
Crecimiento:		
Sensibilidad:		
Tinción:		
0: GRAM		
1: KOH		
2: Otros		

Fecha	Cultivo	Mucositis	Prealbumina	Neutros	Nombre del microorganismo Patógeno Aislado:		
					Hongos	Bacterias	Virus

Otras lesiones: &

Fecha &	Fecha de aparición	Tipos de lesión	Localización





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN”**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION: FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LESIONES ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN QUIMIOTERAPIA.**

Por este medio y de acuerdo en lo estipulado en el **Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, esta investigación se considera con riesgo mínimo y de acuerdo al Artículo 21 y 22 y al **Informe Belmont**, principios éticos y directrices para la protección de Sujetos humanos de investigación y sabiendo el **OBJETIVO** principal de esta investigación que es conocer los factores de riesgo implicados en el desarrollo de lesiones orales en pacientes pediátricos con Leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia en este Instituto durante el periodo 2012-2013 y de forma secundaria determinar las características demográficas del paciente, establecer si la higiene oral deficiente representada por la presencia de placa dentobacteriana y caries, el estado nutricional y el recuento absoluto de neutrófilos del paciente influyen en el desarrollo de lesiones orales. **JUSTIFICACION:** las lesiones orales posterior a la quimioterapia son un factor de riesgo significativo para infecciones locales y/o sistémicas como lo son infecciones por hongos, virus y bacterias, que en conjunto pueden agravar el cuadro clínico del paciente, para esto es importante mantener un buen estado de salud bucal y una buena higiene oral durante el tratamiento oncológico. La atención a estos padecimientos es importante para tratar de mantener la integridad de la mucosa bucal para el éxito de la quimioterapia y la disminución de infecciones locales y sistémicas, en este acto otorgo mi autorización, como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del menor cuyo nombre y número de registro aparecen en el recuadro superior de este documento para que se le realicen, los siguientes procedimientos:

Examen de la cavidad oral por dentro y por fuera con espejo y explorador odontológico en búsqueda de lesiones orales y posteriormente se hará la identificación del nivel de higiene oral en base al índice O'leary (el cual mide la presencia de placa dentobacteriana en los órganos dentarios); los órganos dentarios son teñidos con un agente revelador de placa bacteriana, el cual es una tinción natural, no toxica, ni daña a los tejidos bucales del paciente, ni a la persona que lo aplica y no tiene efectos secundarios y se elimina fácilmente al cepillado dental y nos permite visualizar los depósitos de placa dentobacteriana y contabilizar las superficies dentales que se encuentran con placa dentobacteriana, estas superficies teñidas se dividirán entre las superficies dentales presentes en la cavidad bucal, para obtener así el índice de higiene bucal, este índice se aplicara en cada cita antes de la aplicación de la quimioterapia y a lo largo del periodo de investigación 2012-2013, previa enseñanza de la técnica de higiene oral según la edad de los pacientes.

Las lesiones orales que se examinaran son mucositis, infecciones micóticas, virales y bacterianas que se evaluaran clínicamente siguiendo los protocolos conocidos y como parte del abordaje integral en el servicio de oncología pediátrica a todos los pacientes con algún grado de mucositis o lesión oral se genera una interconsulta al servicio de estomatología pediátrica quien realiza la intervención terapéutica más conveniente de acuerdo al grado de lesión. Este es un proyecto de investigación de la maestría en ciencias odontológicas y tesis de una alumna de la misma, por lo que no cuenta con un financiamiento externo, pero que por el momento no es necesario ya que todos los pacientes con diagnostico de cáncer tratados en el INP son cubiertos por el presupuesto brindado por el consejo nacional para la prevención y tratamiento del cáncer en la infancia y adolescencia (seguro popular). Además de que las maniobras que se utilizaran para la prevención, diagnostico y tratamiento son parte del abordaje de rutina que se les realizara a todos los pacientes con cáncer en este instituto. Por otra parte los investigadores nos comprometemos a vigilar que la intervención terapéutica por el servicio interconsultante sea la adecuada y asegurarnos del seguimiento del paciente hasta su completa recuperación y estar siempre en estrecha comunicación con los servicios de oncología y estomatología pediátrica.

Estoy enterado y acepto que tales procedimientos forman parte de un protocolo de investigación, en el cual se diagnosticaran y trataran de lesiones orales al inicio de la quimioterapia, nos enseñaran técnicas y beneficios de la higiene bucal, durante y a lo largo del tratamiento oncológico; Las lesiones que se detectaran de forma temprana son mucositis, infecciones micóticas, bacterianas y virales para su oportuna valoración e intervención por medio de la interconsulta con otro servicios médicos, ya que pudieran repercutir en el estado de salud general de mi hijo. Estoy

enterado que tengo el derecho en cualquier momento de retirar mi consentimiento informado y a mi hijo (a) del estudio sin que por ello se disminuya la calidad de la atención médica que recibe y que este proyecto mantendrá confidencialidad de la información recabada de mi hijo (a)

He sido informado que este protocolo de investigación no causara injuria o daño a la mucosa oral, ni síntomas de dolor posterior a la examinación, ya que solo se observara la mucosa bucal y se identificara la placa dentobacteriana, en caso que existan lesiones en la mucosa bucal estas no se agravaran o irritan con la realización de la tinción placadentobacteriana, ya que es un producto natural y fácil de eliminar, además este procedimiento no interferirá con el tratamiento oncológico designado por su servicio tratante.

**Los procedimientos serán efectuados por:** Dra. Rosaura Idania Gutiérrez Vargas (Estomatóloga pediatra y alumna de maestría) y Dr. Yuri Igor López Carrera (Residente del 3° año de pediatría médica) y como **investigador responsable:** Dra. Araceli Castellanos Toledo, Médico Pediatra Oncólogo, Adscrita al servicio de oncología pediátrica los cuales a su vez resolverán sus preguntas aclararan sus dudas acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios de la investigación entre otros, de igual forma se cuenta con la participación del presidente del comité de ética de este Instituto para cualquier aclaración.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información, en la Ciudad de México, Distrito Federal a los \_\_\_\_ días del mes \_\_\_\_ de \_\_\_\_ del año.

#### PROTESTO LO NECESARIO

Nombre y Firma del padre o tutor: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_ Identificación: \_\_\_\_\_

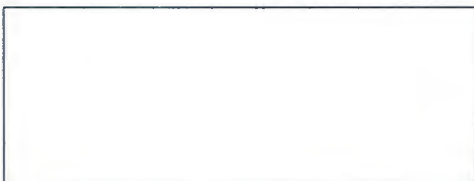
Nombre y firma de testigo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Nombre y firma de testigo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN**  
**PARA PACIENTES MAYORES DE 12 AÑOS EDAD**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION: FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LESIONES ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN QUIMIOTERAPIA.**

Por este medio y de acuerdo en lo estipulado en el **Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección II, esta investigación se considera con riesgo mínimo y de acuerdo al Artículo 21 y 22 y al **Informe Belmont**, principios éticos y directrices para la protección de Sujetos humanos de investigación este proyecto se desarrollara.

Estoy enterado y me han explicado que el **objetivo** de esta investigación es conocer los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales debido al tratamiento de quimioterapia que voy a recibir como parte del tratamiento de la neoplasia que me han diagnosticado en este Instituto, los investigadores van a observar mi boca para buscar lesiones orales, van a observar mi higiene bucal, revisando mi boca, pintando mis dientes y observando si tengo caries dental para ver si esto influye en el desarrollo de lesiones orales; ya que las lesiones orales después de la quimioterapia pueden sobre infectarse y provocarme una complicación secundaria por hongos, virus y bacterias que pueda impedir la administración regular del tratamiento que recibo para mi enfermedad, es por esto que es importante mantener mi boca limpia durante el tratamiento oncológico.

Si tuviera alguna lesión en mi boca es importante tratarla para mantener mi boca sana y disminuir las infecciones y así el tratamiento que voy a recibir para mi enfermedad tenga mayor éxito, es por esto que doy permiso para que se me realicen, los siguientes procedimientos:

Observar mi boca por fuera y por dentro con espejo y explorador odontológico en busca de lesiones orales.

Observar el nivel de higiene oral midiendo la placa dentobacteriana, para esto van a pintar mis dientes con un agente revelador de placa bacteriana, el cual es una tinción natural, no es toxica, inofensiva que no causara daño a mi persona, ni a mi boca no tiene efectos secundarios y se elimina fácilmente al cepillado dental, esta tinción les permite visualizar los depósitos de placa dentobacteriana y contabilizar las superficies dentales que se encuentran con placa, estas superficies teñidas se dividirán entre las superficies dentales presentes en la cavidad bucal, para obtener así el índice de higiene bucal, este índice se aplicara en cada cita antes de la aplicación de la quimioterapia y a lo largo del periodo de investigación 2012-2013, previamente me enseñaran la técnica de higiene oral adecuada para mi edad

Si tengo una lesión oral la van a tratar en el servicio de estomatología pediátrica quienes realizan diferentes tratamientos para solucionar las lesiones.

Estoy enterado y acepto que tales procedimientos forman parte de un protocolo de investigación, en el cual se diagnosticaran y trataran las lesiones orales que llegue a desarrollar al inicio de mi tratamiento de quimioterapia, me enseñaran técnicas y beneficios de la higiene bucal, durante y a lo largo de mi tratamiento; Las lesiones que se detectaran de forma temprana son mucositis, infecciones por hongos, bacterianas y virus para su oportuna valoración y tratamiento por medio de la interconsulta con otro servicios médicos, ya que pudieran repercutir en mi estado de salud general. Estoy enterado que tengo el derecho en cualquier momento de retirar mi consentimiento informado del estudio sin que por ello se disminuya la calidad de mi atención medica y que este proyecto mantendrá la confidencialidad de mi información.

He sido informado que este protocolo de investigación no me causara daño, no tendré dolor después que me revisen, ya que solo se observaran mi boca y identificaran placa dentobacteriana, en el caso que existan lesiones no se agravaran o irritan con la tinción de placa dentobacteriana, además este procedimiento no interferirá con mi tratamiento de quimioterapia y todos los procedimientos que se realizaran en esta investigación están cubiertos por el presupuesto del consejo de salubridad (seguro popular) por que forma parte del abordaje integral de todos los pacientes con cáncer.

**Los procedimientos serán efectuados por:** Dra. Rosaura Idania Gutiérrez Vargas (Estomatóloga pediatra y alumna de maestría) y Dr. Yuri Igor López Carrera (Residente del 3° año de pediatría médica) y como **investigador responsable:** Dra. Araceli Castellanos Toledo, Médico Pediatra Oncólogo, Adscrita al servicio de oncología pediátrica, los cuales resolverán mis preguntas y aclararan mis dudas acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios de la investigación, de igual forma se cuenta con la participación del presidente del comité de ética de este Instituto para cualquier aclaración.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información, en la Ciudad de México, Distrito Federal a los \_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_ del año \_\_\_\_.

**ASENTIMIENTO DEL PACIENTE MAYOR DE 12 AÑOS.**

**Nombre y Firma:** \_\_\_\_\_

Nombre y Firma del padre o tutor: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_ Identificación: \_\_\_\_\_

Nombre y firma de testigo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

Nombre y firma de testigo: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Parentesco: \_\_\_\_\_

**INP**

**Instituto Nacional de Pediatría**  
COMITÉ DE INVESTIGACION



México, D.F., a 24 de Febrero de 2012.

**DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO.**  
**SERVICIO DE ONCOLOGÍA.**  
**P R E S E N T E.**

Me complace informarle que su proyecto intitulado: "Factores de riesgo en el desarrollo de lesiones orales en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia". Ha sido registrado y aprobado con el número **017/2012**, por la Comisión de Investigación, el día 24 de Enero de 2012 y por el Comité de Ética el día 15 de Febrero de 2012, y autorizado por la Dirección de Investigación según las normas vigentes de este Instituto.

Su protocolo estará vigente a partir de la fecha y por un periodo de **12 meses** de acuerdo al cronograma propuesto por usted.

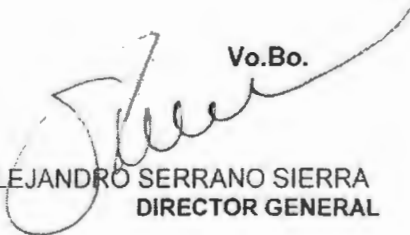
Para conocer el seguimiento de esta investigación, le solicitamos un informe semestral.

Espero que pueda llevar a buen termino la citada investigación y cuando esto ocurra esperamos nos envíe una copia del o los artículos o la copia de la carátula y resumen de la tesis generada.

Sin más por el momento, me despido de Usted.

**ATENTAMENTE**

  
**DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES**  
**PRESIDENTE COMITÉ DE INVESTIGACION**

  
**Vo.Bo.**  
**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
**DIRECTOR GENERAL**

C.c.p. - Dr. Francisco Espinosa Rosales. - Director de Investigación  
- Jefe Inmediato.



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

No. de Registro: 017/2012

Título del Proyecto: "Factores de riesgo en el desarrollo de lesiones orales en pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia".

Investigador responsable: DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO.

Adscripción: SERVICIO DE ONCOLOGÍA.

Aprobado por la Comisión de Investigación		Aprobado por la Comisión de Ética	
Nombre del Presidente:	<b>Dr. Francisco Espinosa Rosales.</b>	Nombre del Presidente:	<b>Dra. Matilde Ruiz García.</b>
Firma:		Firma:	
Fecha del Acta:	24 DE ENERO DE 2012	Fecha del Acta:	15 DE FEBRERO DE 2012

En caso de requerir la aprobación de otro Comité:

Firma y Fecha

\* Comité de Animales de Laboratorio: \_\_\_\_\_

\* Comité de Biosseguridad: \_\_\_\_\_

\* Otro: \_\_\_\_\_

Diga Cual

Se aprueba la realización de la Investigación amparada por este proyecto, en los términos de las normas vigentes.

DIRECTOR DE INVESTIGACION

DR. FRANCISCO J. ESPINOSA ROSALES.