



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**“FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LESIONES ORALES EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN QUIMIOTERAPIA”.**

TESISTA:

**DR. YURI IGOR LÓPEZ CARRERA.**

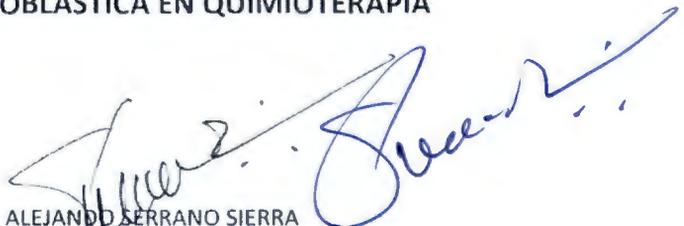
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TUTOR:

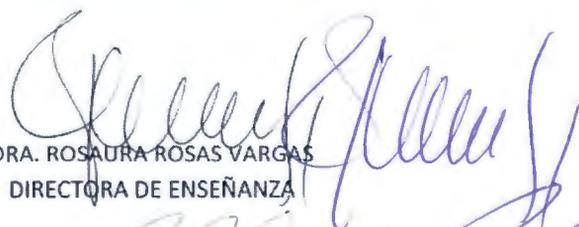
**DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO**

MÉXICO, D.F. CIUDAD UNIVERSITARIA, JUNIO 2013.

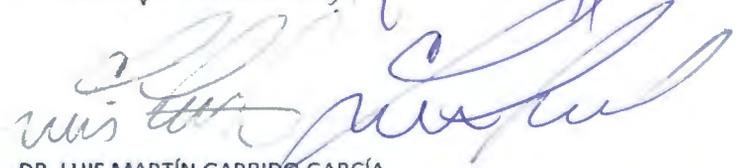
**FACTORES DE RIESGO EN EL DESARROLLO DE LESIONES  
ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA  
AGUDA LINFOBLÁSTICA EN QUIMIOTERAPIA**



DR. ALEJANDRO FERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO  
TUTOR DE TESIS



## RESUMEN

En los padecimientos hemato-oncológicos como la leucemia aguda linfoblástica (LAL), que representa el 23.6% de estos y la más común para la edad de 0 a 14 años, se describen con frecuencia lesiones en cavidad oral siendo la mucositis la más frecuente posterior a quimioterapia, debido a la falta de selectividad hacia las células con elevada tasa de replicación como las de mucosa bucal, dando lugar a la ruptura del colágeno con pérdida de continuidad de mucosas, implicado un factor de riesgo para infecciones locales y sistémicas, particularmente en el estado neutropénico del paciente aumentando la morbilidad y mortalidad. El objetivo del proyecto es conocer los factores de riesgo para lesiones orales (mucositis e infecciones bucales) en niños con LAL en quimioterapia en el periodo 2012. **Pacientes y Método:** Estudio longitudinal prospectivo realizándose en el Servicio de Oncología Médica de un Hospital de Tercer Nivel. Muestra: La total disponible durante 2012. Factores de riesgo a analizar: edad, sexo, desnutrición, neutropenia, quimioterapia (San Judas XIII B y BFM 90), e higiene oral (índice O'leary y caries), asociados con lesiones orales como mucositis oral (escala de la OMS para mucositis) e infecciones bucales. **Análisis:** Medidas de frecuencia, análisis bivariado  $X^2$ , riesgo relativo, análisis multivariado con regresión lineal multivariada. **Resultados:** Se incluyeron en el protocolo 17 niños ingresados al Protocolo San Judas XIII B (76.5% hombres) con una media de edad de 6.5 años, desarrollaron mucositis grado 2 en 29.4%, grado 3 en 5.8% y grado 4 en 23.5%. El 29.4% presentó infección bacteriana oral sobreagregada a la mucositis y un 5.8% tuvo infección clínica por VHS con serología negativa. El 58.8% se asoció a neutropenia severa. El 52.9% tuvo algún grado de desnutrición al inicio del tratamiento, así como un 58.8% con higiene oral deficiente y 76% con caries. **Conclusiones:** La mucositis oral es la lesión más frecuente posterior a la quimioterapia y no solo representa una simple o sencilla lesión local, sino una serie de circunstancias con potencial de desarrollo para eventos infecciosos sistémicos, nutricionales y psicosociales.

**Palabras clave:** Leucemia Aguda Linfoblástica, Mucositis Oral, Factores de Riesgo, Pacientes Pediátricos

## SUMMARY

In hemato-oncological conditions such as acute lymphoblastic leukemia (ALL), representing 23.6% of these and the most common to the age of 0 to 14, are described lesions in the oral cavity being the most frequent oral mucositis after chemotherapy, due to the lack of selectivity towards cells with high replication rate as the oral mucosa, leading to breakdown of collagen with loss of continuity of mucous membranes, involved a risk factor for local and systemic infections, particularly in the patient neutropenic state by increasing the morbidity and mortality. The aim of this study is to identify the risk factors for oral lesions (mucositis and oral infections) in children with ALL in chemotherapy in the period 2012. **Patients and Methods:** Prospective longitudinal study. Sample size: The total available for 2012. Risk factors analyzed: age, sex, malnutrition, neutropenia, chemotherapy protocol (St. Jude XIII B and BFM 90), and oral hygiene (O'leary index and decay), associated with oral lesions and mucositis (WHO scale for oral mucositis) and oral infections. **Analysis:** Measurements of frequency, bivariate analysis with  $\chi^2$  Relative Risk, multivariate analysis with multivariate linear regression. **Preliminary results:** 17 children at St. Jude XIII B Protocol have been included, 76.5% were men, mean age 6.5 years. 29.4% had mucositis grade 2, 5.8% grade 3 and 23.5% grade 4. 29.4% had oral bacterial infection and 5.8% HSV clinical infection with negative serology. 58.8% had severe neutropenia. 52.9% had any grade of malnutrition, 58.8% poor oral hygiene and 76% decay. **Conclusions:** Oral mucositis is the most frequent injury due to antineoplastic chemotherapy and can represent a risk factor to local and systemic infection with repercussion nutritional and psychosocial.

**Key Words:** Acute lymphoblastic leukemia, Oral Mucositis, Risk Factors, Pediatric Patients

## 1. 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 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, el 15% transmitido por genes; existe evidencia que es el resultado de mutaciones múltiples en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células tumorales<sup>3</sup>. En la infancia, generalmente involucra estructuras embrionarias con disturbios en la proliferación y diferenciación celular, comprometiendo células del sistema hematopoyético, constituyendo padecimientos hemato-oncológicos de los cuales las leucemias se colocan en primer lugar<sup>4</sup>. La mayor proporción de estas 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; entre los grupos etarios intermedios, los tumores más frecuentes son las Leucemias<sup>6</sup>.

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 Secretaría 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 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 2ª 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 linfocítica 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 espontanea 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 medula ósea<sup>3</sup>. Las diferentes pautas de tratamiento que reciben los pacientes hemato-oncológicos son a base de quimioterapia, 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 de 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>.

## 2. ANTECEDENTES

En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral, secundarias a los diferentes tratamientos a los que son sometidos los pacientes, debido a múltiples factores<sup>20</sup>, principalmente por su acción en tejidos de rápida replicación, como es la mucosa oral, como en la mitosis de la proliferación del epitelio basal oral, lo que inhabilita la contención local de enfermedades orales menores durante la mielosupresión de los pacientes<sup>13, 21, 22,23</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>; 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>.

La mucositis se produce por la destrucción de queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio<sup>18</sup>, formando pseudomembranas que pueden persistir entre 1-2 semanas, periodo de susceptibilidad a bacteriemia y sepsis; existe ruptura del colágeno y pérdida de continuidad de las mucosas<sup>10,17,28,29</sup>; acontece después de 7 a 10 días del inicio de la quimioterapia, cerca del momento más bajo del conteo de neutrófilos llamado fase nadir, donde la mucosa labial y bucal, lengua, suelo de boca y paladar blando son más afectados<sup>29,16,22</sup>, lo que 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>:

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.

Debido al compromiso inmunológico y neutropenia, la cavidad oral se torna en un ambiente propicio para colonización y proliferación de microorganismos oportunistas y patógenos capaces de promover infecciones, entre ellas infecciones fúngicas, principalmente la *Cándida* spp, que representan aproximadamente 50% de las infecciones orales<sup>4,30</sup>; son frecuentes infecciones del grupo herpes virus, como el virus herpes simple 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>31</sup>.

Los fármacos que son causa más frecuente de mucositis son los del grupo de antimetabolitos como metotrexate, 5-fluorouracilo, citarabina, 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>17,21,26,31</sup>. El metotrexato y etoposido se secretan por saliva, lo que hace que su toxicidad oral aumente<sup>32</sup>. Aunque no todos los pacientes tratados con quimioterapia desarrollan mucositis, no es posible predecirla basándonos en las clases de fármacos

administrados<sup>29</sup>, es por esto que algunos autores han descrito la asociación de mucositis con factores de riesgo que pueden incrementar su desarrollo<sup>16,17,21,33,34,35,36,37,38</sup>. Tabla 1.

**Tabla 1. Estudios pediátricos**

AUTOR	MUESTRA	EVALUACION	FACTORES DE RIESGO	ANALISIS ESTADISTICO
Cheng KK et al. 2011 <sup>21</sup>	Cohorte prospectiva, muestra por conveniencia: multicéntrico, 140 pacientes de 6-18 años: 83 Mucositis Oral < grado 2 y 57 > grado 2. Enfermedades hematológicas y tumores sólidos en quimioterapia (Etoposido, Metotrexate, Citarabina o Adriamicina) o inducción o consolidación 2007 a 2009.	5 días después de quimioterapia se midió el uso de factor de crecimiento, recuento absoluto de neutrófilos, aminotransferasa alanina, aspartato y valores de creatinina. Evaluaciones todos los días hasta el día 14 después de quimioterapia usando un auto informe de boca y dolor de garganta y mucositis oral diario.	1. Edad 2. Género 3. Diagnóstico de cáncer 4. Historia pasada de mucositis 5. Nivel de ansiedad 6. Tratamiento 7. Conteo de Neutrófilos 8. Valor de creatinina 9. Toxicidad hepática 10. Toxicidad renal 11. Náusea y vómito 12. Higiene oral 13. Uso de factor de crecimiento	Factores potenciales y el riesgo de mucositis oral: análisis de regresión logística multivariado. Análisis de regresión binaria Riesgo proporcional de COX. Análisis de regresión ordinal para incidencia y el tiempo de aparición de las puntuaciones de dolor en boca y garganta.
Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. 2011 <sup>33</sup> .	Estudio de Cohorte prospectivo en el Hospital Pediátrico Hemato - oncológico 970 pacientes menores de 16 años consecutivos que reciben quimioterapia por tumores sólidos y enfermedades hematológicas entre enero del 2001 y diciembre del 2006  Utilizo la escala de OMS para Mucositis Oral.	Mucositis severa relacionada con altas concentraciones de metotrexate. Relación entre neutropenia y Mucositis. Padecimientos hematológicos más mucositis oral. grados más severos que tumores sólidos. No relación entre mucositis, sexo, edad y superficie corporal. Todos los quimioterapicos asociados con mucositis. LAM alta incidencia mucositis	1. Género 2. Edad 3. Estado nutricional 4. Ambiente microbiano oral 5. Función salival 6. Metotrexate en plasma 7. Bajo peso 8. Neutropenia 9. Pre existente condición oral 10. Grado de higiene oral 11. Alteración renal y hepática en quimioterapia (incremento severidad de la Mucositis). 12. Predisposición genética Severidad de mucositis con los mismos quimioterapéticos fue relacionada con la predisposición genética.	SPSS V10 para el análisis estadístico. Los datos fueron analizados usando estadística descriptiva, se uso la X2 y la prueba exacta de Fisher's para investigar la relación entre dos variables específicas. Análisis multivariado para estimar el riesgo de Mucositis Oral severa o moderada con de p<- 0.05

Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, et al. 2008 <sup>34</sup> .	Estudio prospectivo, muestra por conveniencia: Niños <15 años en quimioterapia para LAL con protocolo MCO-841, fase de inducción, intensificación y 18 meses de mantenimiento. 70 pacientes con 100 episodios de Mucositis Oral entre 2003 a 2004.	Escala de Mucositis Oral según la OMS  Análisis de lesiones por medio de frotis de la base de la lesión y toma de hemocultivos, serología y EGO para:  1. Hongos 2. Bacterias 3. HSV	1.Sexo 2.Grado de neutropenia 3.Neutropenia prolongada 5.Antibióticos previos 6.Uso de esteroide 7 Fiebre 8.Microorganismos Orales - Bacterias / Fúngicos/ Virales 9.Sepsis - Bacteriana Fúngica 10.Hifas fúngicas en orina 11.Conmorbididades -Neumonía /Shock /Diarrea 12.Virus Herpes simple	No lo especifica
Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, et al. 2008 <sup>35</sup> .	Casos y controles: 1-18 años en quimioterapia, contra malignidades hematológicas o tumor sólido del 2000 al 2005, en inducción. Datos de historias clínicas pareados por edad, cáncer y quimioterapia, se evaluó los casos desde ingreso hasta día 21 de quimioterapia.	Mucositis Oral con respecto a los factores de riesgo en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica, Leucemia Aguda Mieloide, Osteosarcoma, Neuroblastoma, Sarcoma Ewing y Rabdomyosarcoma	1. Sexo 2.Índice de Masa Corporal antes de la quimioterapia 3. Peso 4. Altura 5.Problemas dentales 6.Uso de suplementos multivitamínicos 7.factores de crecimiento 8. Recuento de neutrófilos 9.Pico de transaminasa 10.Valores de creatinina 11. Nausea/Vomito	Prueba exacta de Fisher's
Cheng KKF. 2008 <sup>36</sup> .	Casos y controles: 28 sujetos de una lista de pacientes en pediatría. Sujetos de 6-18 años en quimioterapia con protocolo HKALL 97 para recién diagnóstico con riesgo estándar o intermedio o recibir un protocolo en casa para osteosarcoma y recepción de 1º ciclo quimioterapia por vía intravenosa Metotrexate (12.5 g/m <sup>2</sup> ) fueron elegibles para su inclusión en este estudio del 01/01/00 al 31/12/ 01.	Asociación de Metotrexate en plasma a las 42 y 66 hrs, Recuento absoluto de neutrófilos, disfunción hepática, nausea/vomito y mucositis oral en niños con LAL y osteosarcoma. 11 niños grado >2 de mucositis durante 1-14 días desde inicio de Metotrexate (caso) comparados con 17 controles misma edad, diagnóstico y dosis Metotrexate y Mucositis < 2	1.Concentración de Metotrexate en plasma  2.Recuento Absoluto de Neutrófilos  3.Disfunción hepática  4.Nausea/Vomito  5.Mucositis Oral	La distribución de las características de los sujetos y las variables explicativas entre casos y controles se compararon mediante la prueba exacta de Fisher.  La asociación de la Mucositis Oral con las variables explicativas se estima mediante el cálculo de OR con P< 0.05

Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC. et al. 2008 <sup>37</sup> .	Estudio Retrospectivo: Datos de registros médicos, 169 pacientes pediátricos con LAL con quimioterapia ALL-BFM-95, BCLSG-93(Brazilian Childhood Leukaemia Study Group), BCLSG-99 y ALL-BFM 02, en Sao Paulo, Brasil de 1994 a 2005. La edad de los pacientes fue de 5 meses a 18 años	Sexo, edad, diagnóstico, duración del cáncer, recuentos de leucocitos al diagnóstico, grupo de riesgo, enfermedad sistémica simultánea, todos los quimioterápicos y eventos adversos durante seguimiento (recurrencia, perdió en el seguimiento y muerte), se asociaron con mucositis.	1.Sexo 2.Edad 3.Alto recuento de leucocitos al momento del diagnóstico 4.Protocolo ALL- BFM-95	La asociación de la mucositis oral con la edad, el sexo, recuentos de leucocitos en el diagnóstico y el tratamiento se evaluó mediante la prueba de chi-cuadrada $\chi^2$ y análisis de regresión multivariante $p=0.05$
Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A. et al. 2007 <sup>38</sup> .	Ensayo clínico aleatorizado: 62 pacientes de 3 a 18 años con quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas con leucemia o linfoma y tumores sólidos entre 2003-2005. Láser por 5 días después de la quimioterapia.	Láser de baja energía en prevención o reducción de la severidad de mucositis oral. El grado de mucositis se hizo en los días 1, 8 y 15 por un examinador cegado. No se mostro beneficio del uso profiláctico del laser	1. Edad 2. Género 3. Enfermedad: tumor solido, linfoma y leucemia 4. Quimioterapia 5. Higiene Oral 6. Estado nutricional 7. Salud bucal	Control y láser: Prueba t de Student, Edad e ÍMC. Mann-Whitney, días de infección, analgésicos, CPO e ingesta: Fisher. Tumores sólidos, leucemia y linfoma en relación con nutrición - mucositis: $\chi^2$ .
Fadda G et al. 2006 <sup>16</sup> .	Estudio de casos y controles: Muestra (PIGAS), 1-15 años, 1992-2003, 3 grupos de Quimioterapia. Melfalán, Busulfán (Alta prevalencia de Mucositis) y Protocolo alquilante.	337 pacientes: 241 con Mucositis Oral y 96 sin Mucositis Oral	1. Polimorfismo genético 2. Género (género y la edad no fueron identificados como factor de riesgo). 3. Índice de Masa Corporal 4. Condición oral preexistente 5. Alteraciones en la saliva	Asociación entre Mucositis y la variable indicador de riesgo: $\chi^2$ . Asociación entre el caso y covariantes: análisis de regresión logística incondicional

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 mas receptores del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio<sup>39, 40</sup>. Otros factores de riesgo para una mayor incidencia son: 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<sup>21,41</sup>. Otros autores mencionan como un factor de riesgo adicional al

polimorfismo genético<sup>16,26</sup>, la acumulación de estos hace que el 85% de los pacientes desarrollen complicaciones en la cavidad oral y aunque en otros no exista ningún efecto en cavidad oral, recibiendo el mismo régimen<sup>21,24</sup>. De todos los sistemas de medición de la mucositis oral que se consideran válidos, la escala de la OMS es la mas usada y define el estado de las lesiones de la mucositis según la severidad de las mismas, estableciendo grados del 0 – 4<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
OMS	Normalidad	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

### 3. 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 que reciben, estado sistémico, nutricional y estado de salud bucal durante el mismo entre muchos otros factores, presentándose entre un 18 – 20 % en el primer ciclo de quimioterapia<sup>20</sup>; el 50% de ellas requieren de intervención médica, de acuerdo a la severidad<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? ¿El desarrollo de mucositis predispone al desarrollo de infección sistémica?

### 4. JUSTIFICACIÓN

La mucositis oral, es una lesión frecuente posterior a la quimioterapia y un factor de riesgo significativo para infecciones locales y sistémicas, 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 algunos casos el paciente no tolera la vía oral resultando en la necesidad de nutrición enteral y/o parenteral, para prevenir la desnutrición, 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 bacteriemias, 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.

## **5. 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.

## **6. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar si las características demográficas 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. Determinar en los esquemas de quimioterapia San Judas XIIIb y Berlin-Frankfurt-Münster (BFM 90) el riesgo de lesiones orales.
3. Determinar si la distribución y frecuencia de las lesiones orales influye en el desarrollo de infecciones locales y/o sistémicas.
4. Determinar en qué etapa de la quimioterapia (inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento), se presentan con mayor frecuencia lesiones orales.
5. Determinar si la higiene oral, representada por la presencia de placa dentobacteriana y caries influye en el desarrollo de lesiones orales durante las diferentes fases de quimioterapia.
6. Determinar si la desnutrición se asocia en el desarrollo de lesiones orales.
7. Establecer si un bajo recuento absoluto de neutrófilos influye en el desarrollo de lesiones orales durante las diferentes fases de quimioterapia.
8. Determinar si la edad es un factor de riesgo para las complicaciones orales.

## **7. HIPOTESIS**

Las características demográficas, el tipo de quimioterapia, la desnutrición, neutropenia y un estado de salud bucal deficiente influyen en el desarrollo de lesiones orales y riesgo de bacteriemias a partir de un foco oral en pacientes pediátricos con LAL bajo quimioterapia.

## **8. MATERIAL Y METODOS**

**a) TIPO DE ESTUDIO:** Estudio Longitudinal prospectivo realizándose en el Servicio de Oncología Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

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

**e) MUESTRA:** La total disponible durante el periodo de investigación 2012 y basándonos en registros de ingresos de años anteriores a la fecha la muestra estimada será de 25 pacientes aproximadamente.

En algunos estudios publicados en base a los factores de riesgo para mucositis oral, las muestras han sido grandes 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 ser el presente 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 serán sometidos a quimioterapia durante el periodo 2012.
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.

#### **e) VARIABLES**

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO	CATEGORIAS
1. Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Tiempo de vida en años tomado de la fecha de nacimiento registrada en el expediente.	Cuantitativa Continua	
2. Sexo	Término biológico que denota al sexo.	Características biológicas que definen mujer y hombre; registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
3. Quimioterapia	Tratamiento oncológico que emplea agentes antitumorales para controlar el crecimiento o replicación y/o destruir células cancerosas en diferentes fases del ciclo celular	<b>Protocolo San Judas XIIIb:</b> Tratamiento de LLA en pediatría con poliquimioterapia (Metotrexate, Vinblastina y Vincristina.) <b>Protocolo BFM 90:</b> Tratamiento de LLA reduce toxicidad aguda y a largo plazo en pacientes con pronóstico favorable, mediante la intensificación de Daunorrubicina/ Citarabina. Metotrexate. Dato recabado de hoja de quimioterapia del paciente.	Cualitativa Nominal dicotómica	1. San Judas XIIIb 2. Berlin-Frankfurt-Münster [BFM 90]
4. Curva de crecimiento en percentiles (OMS)	Registrar y evaluar el ritmo de crecimiento físico de los niños a través de los años	Patrón de referencia para evaluar peso/edad y talla/edad empleando tablas de crecimiento de la OMS. Registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal	1. Encima de percentil 95: <b>Obesidad</b> 2. Dentro de percentil 50: <b>Normalidad</b> 3. Debajo de percentil 5: <b>Desnutrición.</b>
5. Desnutrición (Prealbumina)	Glicoproteína sintetizada en hígado, evalúa el estado nutricional, indica deficiencia proteica-calórica	Nos basaremos en el nivel de Pre albúmina (PAB) en los análisis de laboratorio del paciente registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal	17 - 42 mg/dl 1. <b>Ausencia:</b> dentro de rangos establecidos 2. <b>Presencia:</b> debajo de rangos establecidos
6. Neutropenia	Disminución de neutrófilos circulantes en el recuento de glóbulos blancos.	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en Biometría Hemática del paciente registrado en hoja de laboratorio en su expediente.	Cualitativa Ordinal	0. <b>Ausencia de neutropenia</b> 1. <b>Neutropenia leve:</b> 1.000-1.500/ml 2. <b>Neutropenia moderada:</b> 500-1.000 ml 3. <b>Neutropenia severa:</b> <500/ml
7. Higiene oral	Método mecánico y eficaz para eliminar los restos de comida de la boca por medio de un cepillo dental	Cantidad de placa bacteriana en superficies dentarias, realizando el índice O'leary, dientes teñidos con revelador de placa, por presencia de placa divididas entre el total de superficies * 100.	Cualitativa nominal	1. 0 a 15%: <b>Higiene oral buena o excelente.</b> 2. 16 a 49%: <b>Higiene oral regular.</b> 3. 50 a 100%: <b>Higiene oral deficiente.</b> 999. <b>No aplica</b> (no hay dientes)
8. Caries	Proceso infeccioso, multifactorial, con reblandecimiento dental.	Destrucción de los tejidos duros del diente produciendo una cavidad, la cual se examina clínicamente con espejo y explorador odontológico.	Cualitativa Nominal	0. Ausencia 1. Presencia
VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERATIVA	TIPO	CATEGORIAS
1. Mucositis	Reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea,	Utilizaremos la escala de la OMS para mucositis oral.	Cualitativa Nominal	0. Ausencia Grado 0: Mucosa íntegra 1. Grado I

	a los fármacos quimioterápicos, afectando una o más partes del tracto alimentario, desde la boca hasta el ano.			Eritema generalizado, mucosa enrojecida, no hay dolor, voz normal 2. Grado 2 Eritema, úlceras poco extensas, mantiene la deglución de sólidos, dolor ligero 3. Grado 3 Úlceras extensas, encías edematosa, saliva espesa, mantiene la capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar 4. Grado 4 Úlceras muy extensas, encías sangrantes, Infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir Soporte enteral o parenteral y dolor muy extenso
<b>2. Infección oral por el hongo Cándida Albicans</b>	Infección micótica en cavidad oral causada por la especie Cándida albicans	<b>Candidiasis pseudomembranosa:</b> Placas blanco amarillentas, raspadas se desprenden dejando zona eritematosa, en mucosa yugal, orofaringe y laterales de lengua. <b>Candidiasis Eritematosa:</b> Área rojiza mal definida en mucosa oral sin presencia de placas blanquecinas, en dorso de lengua y paladar. <b>Candidiasis Hiperplásica:</b> Placas blancas que no desprenden por raspado, en mucosa yugal cerca de áreas retrocomisurables y lengua. <b>Queilitis angular:</b> Enrojecimiento intenso y agrietamiento con formación de costras en comisuras labiales, habitualmente bilateral. Diagnostico clínico y con un cultivo para hongos, realizando un frotis del área.	Cualitativa Nominal	0. Ausencia 1. Presencia • Candidiasis pseudomembranosa • Candidiasis Eritematosa • Candidiasis Hiperplásica • Queilitis angular
<b>3. Infecciones orales por virus herpes</b>	Enfermedades mucocutáneas producidas por la familia de los herpesvirus:	<b>Gingivostomatitis herpética primaria:</b> Gingivitis con encías hemorrágicas, odinofagia, múltiples úlceras precedidas por vesículas de contenido claro amarillento con bordes festoneados y halo eritematoso. <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; <b>intraoralmente:</b> vesículas en ramillete en mucosa, eritematosa, paladar y encía.	Cualitativa Nominal	0. Ausencia 1. Presencia. • Gingivostomatitis herpética primaria • Infección por herpes simple. • Herpes zoster • Citomegalovirus
<b>5. Infecciones orales bacterianas</b>	Colonización de un organismo en un huésped por especies bacterianas	<b>Abscesos periapicales:</b> Aumento de volumen resultante a la acumulación de material purulento, secundario a	Cualitativa Nominal	0. Ausencia 1. Presencia • Abscesos periapicales

	patógenas.	infección dentopulpar. <b>Gingivitis Ulcero Necrosante Aguda (GUNA):</b> Infección gingival inflamatoria, rápidamente destructiva, de etiología compleja caracterizada por úlceras necróticas de la papila interdental, sangrado espontáneo, dolor y halitosis. <b>Periodontitis Ulcero Necrosante Aguda (PUNA):</b> Destrucción necrótica del periodonto con pérdida rápida de la inserción epitelial y hueso alveolar. Diagnóstico clínico.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gingivitis Ulcero Necrosante Aguda (GUNA)</li> <li>• Periodontitis Ulcero Necrosante Aguda (PUNA)</li> </ul>
<b>VARIABLES CONFUSORAS</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICION OPERACIONAL</b>	<b>TIPO</b>	<b>CATEGORIA</b>
<b>1. Ulceras inespecíficas</b>	Pérdida de continuidad de la mucosa de forma crateriforme profunda; algunas con ausencia de factores causales identificables	<b>Neutropénicas:</b> Solución de continuidad en la superficie epitelial de la mucosa sin que coincida con el periodo posquimioterapia y coincida con un recuento absoluto de neutrofilos bajos. <b>Traumáticas:</b> Solución de continuidad en la superficie epitelial de la mucosa sin coincidir con el periodo posquimioterapia y sea referida por el padre o por el paciente.	Cualitativa Nominal	0. Ausencia 1. Neutropénicas 2. Traumáticas

**ASPECTOS ETICOS:** De acuerdo al Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud<sup>42</sup>, Capítulo I, Título II, Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Artículo 17, Sección II, el cual considera esta investigación con riesgo mínimo y Artículos 21 y 22, y de acuerdo al Informe Belmont<sup>43</sup>, principios éticos y directrices para la protección de Sujetos humanos de investigación.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Análisis descriptivo: Medidas de frecuencia; Análisis bivariado para establecer posible asociación: A través de  $X^2$  Person (Fisher), Riesgo relativo de presentar lesiones orales en cada variable con asociación estadísticamente significativa.

## 10. RECOLECCION DE DATOS

Con proyecto aprobado por el comité de ética e investigación, con el número de registro 017/2012, la investigación se realizó en pacientes pediátricos con Leucemia aguda linfoblástica, vírgenes a tratamiento quimioterápico que ingresaron para tratamiento oncológico, durante el 2012, se les invitó a los padres y/o tutores a participar en la investigación, se les solicitó consentimiento informado por escrito, de igual forma se consideró asentimiento de los pacientes mayores de 12 años. La investigación 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 de prealbumina, además se realizó examen intra y extra oral en búsqueda de lesiones orales de acuerdo a la escala de la OMS (Tabla 2) para mucositis oral y presencia o ausencia de infección bucal y resultado del cultivo utilizado para dicho diagnóstico; si presentaba lesión oral, 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, se contabilizan las superficies teñidas por placa dentobacteriana; el índice se obtiene aplicando la siguiente fórmula: sumatoria de superficies dentarias teñidas / total de superficies presentes \* 100, dará como resultado un porcentaje que indica: 0 a 15%: Higiene oral excelente, 16 a 49%: Higiene oral regular y 50 a 100%: Higiene deficiente; a todos los pacientes se le enseñó técnica de higiene oral dependiendo su edad. **Figura 1.** Odontograma para contabilizar superficies dentarias teñidas.

Índice de O'Leary															
Índice primera consulta												%	Fecha:	/	/
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

La examinación de la mucosa oral y la medición de higiene oral se hicieron una vez por semana coincidiendo con la aplicación de la quimioterapia o en citas de control por parte del servicio de oncología; las condiciones clínicas de las mediciones se hicieron en la consulta externa del servicio y en hospitalización cuando así lo requirieron. Los investigadores se estandarizaron hasta obtener un coeficiente Kappa simple ( $k$ ) y Kappa ponderado ( $kp$ ) de 0.61 a 0.80 como mínimo. El examen bucal se realizó previas barreras de protección física, lámpara de luz artificial, espejo odontológico (#5) y explorador odontológico para examinar caries (en casos necesarios).

Los datos recolectados se registraron en una base de datos, para su análisis e interpretación en el programa estadístico SPSS versión 18. Se logró  $k$  intraobservador del investigador 1 para presencia o ausencia de infección bucal de 0.70 y  $kp$  para grados de mucositis (0 a 4) de 0.66; el investigador 2 obtuvo  $k$  de 0.72 para presencia o ausencia de infección bucal y  $kp$  de 0.78 para mucositis, además se realizó  $kp$  interobservador (entre investigadores) para grados de mucositis obteniendo 0.76 y  $k$  para presencia o ausencia de infección bucal de 0.84, lo que representa una concordancia sustancial y aceptable.

## **11. RESULTADOS.**

**Prueba Piloto:** Se realizó una prueba piloto en 13 pacientes pediátricos con diferentes diagnósticos oncológicos y en tratamientos de quimioterapia con la finalidad de probar la logística del método de recolección de datos, estandarización de criterios y tiempo en que se realizó 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, logrando identificar errores en el procedimiento y la reestructuración de recolección de datos, agregando datos para el estudio y eliminando repetidos.

### **Datos de prueba piloto:**

Relación hombre-mujer 1:1.16, 46.2% del sexo femenino y 53.8% para el sexo masculino, la media de edad general fue de 7.92 años con una desviación estándar de 5.57, para mujeres la media de edad fue de 6.67 años con una desviación estándar de 5.88 y rango de 3 –16. la media de edad para hombres fue 9 años, con una desviación estándar de 5.50 y 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, de las cuales todas eran mujeres, los hombres no presentaron; el 7.7% presentó infección por *Candida*, las cuales fueron mujeres; el 7.7% presentó infección por herpes virus, de estos el 20% eran mujeres; el 23.1% de la muestra presentaba infección bacteriana, de estos el 15.3% eran mujeres y el 7.6% eran hombres; el 74% 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 de los 6 hombres que representan el 33.3% estaban con desnutrición. Los resultados anteriores justificaron la importancia de continuar con la investigación para determinar si un foco infeccioso oral es predisponente de una infección sistémica que incide en la morbi-mortalidad de estos pacientes y establecer como una medida higiénica rutinaria puede disminuir esta incidencia.

### **Análisis descriptivo de los datos recolectados:**

De los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica en quimioterapia se han ingresado 14 con LAL pre-B y 3 con LAL células T; promedio de mediciones  $7.6 \pm 1.4$  semanales; el 76.5% son hombres y el 23.5% son mujeres, la media de edad es de 6.5 años con una desviación estándar

de 4.9. De estos 9 presentan datos de desnutrición (52.9%). Se ha presentado mucositis en 11 pacientes (64.7%), de los cuales 29.4% de la muestra ha presentado mucositis grado 2, el 5.8% grado 3 y el 23.5% grado 4; el 29.4% (5 pacientes) ha presentado infección bacteriana corroborada con prueba de laboratorio, la bacteria aislada de ulcera de cavidad bucal fue *Escherichia coli Blee*; el 5.8% desarrollo infección clínica por virus herpes simple con serología para herpes negativa. Dos paciente presentaron candidiasis oral (11.8%); en cuanto a la variable neutropenia el 100% desarrolló neutropenia severa en algún momento de la quimioterapia. En cuanto a la variable de higiene oral, el 88.2% de los pacientes han tenido una higiene oral deficiente y el 23.5% de la muestra presenta caries y ya están en tratamiento odontológico; han fallecido 2 pacientes (11.8%) por complicaciones secundarias, uno presentaba mucositis grado 3 con sepsis grave, choque hipovolémico y hemorragia pulmonar; otro sin evidencia de mucositis con edema cerebral severo y hemorragia parenquimatosa espontánea. Se encontraron diferencias en el número de semanas entre los pacientes con mucositis grados 3 y 4 en comparación con aquellos que tuvieron mucositis 0, 1 y 2, las diferencias fueron con neutropenia (7 vs 5,  $p=0.044$ ), con higiene oral deficiente (6 vs 3  $p=0.029$ ) e infección bacteriana (2 vs 0,  $p=0.029$ ). Los factores asociados a la mucositis oral grado 3 y 4, fue una higiene oral deficiente durante 4 semanas o mas (RR 3.50 IC 95% 1.08-11.29,  $p=0.003$ ), Desnutrición (RR 2.66 IC 95% 1.09-6.54,  $p=0.009$ ) y neutropenia severa (RR 2.00 IC 95% 1.07 – 3.71,  $p=0.004$ ).

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 presentaban caries se les hizo una intervención a cargo del Servicio de Estomatología Pediátrica de

la misma Institución donde se realizó estudio, para rehabilitación bucal previo al inicio de la quimioterapia. Cada semana durante su seguimiento se les realiza identificación de higiene bucal y se refuerza la técnica; a los pacientes con diagnóstico de mucositis grado 2, se les informa 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, se le recomendó higiene gentil de cavidad bucal con cepillo dental de cerdas suaves y dieta blanda libre de irritantes mas enjuagues con GELCLAIR® (Ácido glicirrético, agua purificada, hialuronato de sodio, polivinilpirrolidona y propilenglicol) y al paciente con mucositis grado 4 se le tomó hemocultivo y cultivo directo de la ulcera de cavidad bucal, se cubre con antibióticos de amplio espectro, y dada la baja ingesta por vía oral se interconsulta a gastroenterología para nutrición enteral o parenteral.

## 12. DISCUSIÓN

Los resultados de la prueba piloto y de la muestra reclutada demuestran que existe una relación entre desnutrición, neutropenia severa posterior a la quimoterapia e higiene oral que justifican la realización de este tipo de estudio, esto con un riesgo relativo con una p en cada uno de ellos menor al 0.05%; en la prueba piloto las mujeres presentaron mayor número de lesiones orales en comparación con los hombres, a pesar que los hombres presentaban mas neutropenia y más de la mitad tenían higiene oral deficiente. Uno de los pacientes en el que se documentó infección bacteriana bucal corroborada por cultivo de la lesión oral con desarrollo de *Escherichia Coli BLEE*, desarrolló datos clínicos de septicemia grave sin positividad en el hemocultivo, con necesidad de atención en la Unidad de Terapia Intensiva. Otro paciente con aislamiento de virus herpes en cavidad oral, presentó choque séptico sin hemocultivos positivos. Ambos pacientes sin la evidencia de otro foco infeccioso clínico evidente, más que la lesión en cavidad bucal. Lo

anterior puede sugerir que también existe una asociación de riesgo para el desarrollo de bacteriemias a partir de una lesión oral mal abordada que es necesario de seguir investigando y poder ser analizada para determinar cuáles son los verdaderos riesgos con un número mayor de pacientes. similar a lo reportado por Anirudhan 2008<sup>34</sup> y Cheng KK, 2008<sup>35</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; mas de la mitad de ambas muestras presentaron higiene oral deficiente, lo que también es corroborado en asociación con mucositis oral por Pico et al, 1998<sup>17</sup>; Epstein y Schubert, 1999 y Sonis, 2000<sup>37</sup> donde 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.

### **13. CONCLUSIÓN**

La mucositis oral es la lesión más frecuente posterior a la quimioterapia, esto representa una vía de entrada directa para patógenos tanto flora normal del tubo digestivo y cavidad oral, como para patógenos, aunado a la neutropenia, son factores predisponentes para infecciones tanto locales como sistémicas. Si agregamos el factor desnutrición el cual les infiere un riesgo para infecciones, tenemos que hay un riesgo muy elevado del paciente presentar infecciones que ponen en peligro la vida.

Este estudio tiene especial interés en poner en perspectiva que la clínica de los pacientes con Leucemia Aguda es de gran relevancia, ya que una complicación esperada como la mucositis se encuentra en ciertas ocasiones menospreciada. Al llevar a cabo nuestro estudio vemos que factores como la desnutrición previa al tratamiento, la neutropenia severa y una mala higiene oral son los

factores más importantes para desarrollar mucositis grado 3 o 4 cuando se presentan por más de 4 semanas. Por lo que el cuidado estrecho de nuestros pacientes en estos aspectos ayudarán a disminuir complicaciones graves, principalmente a la higiene oral que es una medida sencilla de practicar en nuestros pacientes hospitalizados y en su domicilio. Esto no solamente en cuanto a los pacientes con LAL si no a todos los pacientes oncológicos por la forma de actuar que tienen los quimioterapéuticos a las células con rápida replicación.

La asociación de mucositis y las infecciones sistémicas en nuestro estudio presentaron un riesgo relativo (RR) de 2.1, aunque presenta una tendencia clínica no hubo significancia estadística, muy probablemente por lo pequeño de la muestra, por lo que debemos de poner atención a esta vía de entrada como un riesgo potencial para nuestros pacientes.

Los resultados obtenidos en este estudio nos dan pauta a continuar con este tipo de investigaciones clínicas para posteriormente poder dar lineamientos acerca de cuáles pueden ser los cuidados más apropiados de higiene oral de los pacientes oncológicos que nos ayudarán a disminuir la morbi-mortalidad presente en estos pacientes.

## **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, Fernández 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/cspanol/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. Secretaría 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. 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.
30. 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
31. Perry, Michael C. *The Chemotherapy Source Book*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2008. 19-22.

32. 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
33. 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
34. 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
35. 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.
36. Cheng KKF. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with cancer. 2008; *European Journal of cancer Care*. 2008; 17: 306-311
37. Figliolia SL, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JR, Mauricio AR et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analysis of 169 paediatric patients. *Oral Diseases*. 2008; 14: 761-766.
38. 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.
39. 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
40. Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncology*. 2010; 46: 475–479
41. 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
42. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/comp/rlgsmis.html>
43. 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)
44. Echeverría JJ, Pumarola SJ. El manual de odontología, 2º ed. MASSON. 2002. p. 25-27