



ARTÍCULO ORIGINAL

Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia

Araceli Castellanos-Toledo^{a,*}, Rosaura Idania Gutiérrez-Vargas^b, Javier Portilla-Robertson^b, Yuri Igor López-Carrera^c, Iván de Jesús Ascencio-Montiel^d y Armando Martínez-Ávalos^a

^a Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría, S.S., México D.F., México

^b Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

^c Residencia del Tercer Año de Pediatría, Instituto Nacional de Pediatría, S.S., México D.F., México

^d Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Factores de riesgo;
Leucemia aguda
linfoblástica;
Quimioterapia;
Mucositis oral;
Pacientes pediátricos;
México.

Resumen

Introducción: En la leucemia aguda linfoblástica (LAL) se describen lesiones orales, siendo la mucositis la más frecuente posquimioterapia, debido a la falta de selectividad hacia células con elevada replicación como las de mucosa bucal, implicando un riesgo para infecciones locales y sistémicas en el estado neutropénico del paciente.

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 menores de 18 años con LAL vírgenes a tratamiento, 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 ≥ 2 semanas (RR=2.66; IC 95%=1.06-2.50; $p=0.009$), neutropenia severa ≥ 4 semanas (RR=2.00; IC 95%=1.07-3.71; $p=0.044$) e higiene bucal deficiente ≥ 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, representó una tendencia clínica para infecciones sistémicas ya que 4 de 5 pacientes la presentaron.

* Autor para correspondencia: Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, S.S. Insurgentes Sur N° 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México D.F., México. Teléfono: (55) 1084 0900, ext. 1312 y 1339. Correo electrónico: aracastol@hotmail.com (Araceli Castellanos-Toledo).

KEYWORDS

Risk factor; Acute lymphoblastic leukemia; Chemotherapy; Oral mucositis; Pediatric patients; Mexico.

Risk factors for oral lesions in children with acute leukemia lymphoblastic in chemotherapy

Abstract

Introduction: In acute lymphoblastic leukemia (ALL), 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, implying a risk for local and systemic infections in neutropenic status of patient.

Objective: To determine the risk factors for oral lesions (mucositis and infections) in children with ALL in chemotherapy in 2012-2013 and whether these injuries are associated with septicemia.

Material and methods: Prospective and longitudinal study in children under 18 years old with ALL and no prior treatment, included in an intensive chemotherapy regimen. Sample size: The total available for 2012-2013. Risk factors analyzed: age, sex, malnutrition, neutropenia, and oral hygiene associated with oral lesions. Analysis: Measurements of frequency, bivariate analysis with Fisher's exact test and relative risk of oral lesions.

Results: We included 17 children in chemotherapy (2-16 years), 71% developed oral lesion, 65% oral mucositis, 29% oral bacterial infection and 12% candidiasis; 24 cultures were performed mouth 20 were positive (19 secretions and KOH). The risk factor associated with oral mucositis grade 3 and 4, was malnutrition ≥ 2 weeks (RR=2.66; 95% CI=1.06-2.50; $p=0.009$), severe neutropenia ≥ 4 weeks (RR=2.00; 95% CI=1.07-3.71; $p=0.044$) and a poor oral hygiene ≥ 4 weeks (RR=4.50; 95% CI=1.33-15.38; $p=0.021$). The risk for oral lesions associated septicemia had RR=2.10, $p=0.101$, although no association was found, represent a tendency for systemic infections clinic being that 4/5 patients presented.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

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 organismo¹; es la generación rápida de células anormales diseminándose a otros órganos dando lugar a formación de metástasis². El factor causal es multifactorial, mutaciones somáticas en 85% de los casos, 15% transmitido por genes; existe evidencia que es resultado de mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de células tumorales³. En la infancia, dentro de los padecimientos hematológico, las leucemias se colocan en primer lugar⁴, la mayoría se presentan entre los 4 a 5 años, situación de impacto en salud pública^{5,6}. La OMS informa que existen alrededor de 10 millones casos nuevos/año, incluyendo población debajo de los 18 años de edad⁷. En México, la Secretaría de Salud en 1996 informó que es la segunda causa de muerte entre los 5-14 años y entre el primer y cuarto año de edad es la sexta causa de mortalidad^{8,9}; entre los 4-15 años tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón/año^{10,11}.

Las leucemias agudas son neoplasias hematológicas que se caracterizan por la proliferación y crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras, dando origen a precursores poco diferenciados (blastos)³; 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 (LAL) que representa el 23.6% de los padecimientos

hematológicos¹⁰; el registro epidemiológico de neoplasias malignas reportó en el 2010 una incidencia de LAL de 1.3/100,000 habitantes/año^{11,12}.

Las pautas de tratamiento para la LAL son a base de poliquimioterapia para buscar un efecto sinérgico de los fármacos y disminución de los efectos adversos^{13,14}, controlar el crecimiento, replicación y destruir células cancerosas en diferentes fases del ciclo celular, pero la falta de selectividad de éstos, produce efectos tóxicos en las células normales con elevada tasa de replicación como las de la capa basal de los epitelios¹⁵, alterando su capacidad de renovación y causando efectos secundarios que varían en función de la intensidad y vías de administración^{16,17}, los cuales afectan principalmente a los sistemas digestivo, hematológico, renal y dermatológico^{13,18,19}. En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral, secundario al daño directo de la quimioterapia hacia los tejidos orales en la mitosis del epitelio²⁰, inhabilitando la contención de enfermedades orales menores durante la mielosupresión^{13,21-23}.

El término de "mucositis oral" es usado para describir la inflamación de la mucosa oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia y la "estomatitis" se refiere a cualquier inflamación de los tejidos orales^{24,25}, donde partes del tracto alimentario, desde la boca hasta el ano son afectadas^{19,26,27}. La mucositis se produce por la destrucción de queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio¹⁸, forma seudomembranas por 1-2 semanas, periodo de susceptibilidad a

bacteremia y sepsis^{10,17,28}; acontece después de 7-10 días posquimioterapia, cerca del peor momento del conteo de neutrófilos; la mucosa no queratinizada bucal es la más afectada^{16,22,25}. La mucositis es un proceso biológico de 4 fases mediadas por citoquinas¹⁷:

1. Fase inflamatoria vascular: causada por la liberación de citoquinas inflamatorias del epitelio.
2. Fase epitelial: debido a los agentes citotóxicos que actúan en la fase S del ciclo celular.
3. Fase ulcerativa/microbiológica: ruptura de barreras mucosas (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 promover infecciones fúngicas, principalmente por *Candida spp.*^{4,29}, infecciones del grupo herpes virus y bacterianas, colocando al paciente en riesgo de septicemia². Los fármacos más frecuentes que causan mucositis oral son los del grupo de anti-metabolitos como metotrexato, 5-fluorouracilo, citarabina, 6-mercaptopurina y otros como melfalán, busulfán, ciclofosfamida, etopósido, doxorubicina, arabinósido de citosina e ifosfamida que contribuyen al daño tisular^{17,21,26,30}. El metotrexato y etopósido se secretan por saliva, produciendo una mayor toxicidad oral³². Aunque no todos los pacientes con quimioterapia desarrollan mucositis, algunos autores han descrito la asociación con factores de riesgo que pueden incrementar su desarrollo^{16,17,21,31-37} (tabla 1).

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 más receptores del factor de crecimiento epidérmico en el epitelio^{38,39}. Otros factores como mucositis previa, desnutrición y neutropenia grave, son importantes ya que hay mayor riesgo de colonización microbiana y fúngica, y aumento de citoquinas proinflamatorias en la mucosa oral^{21,40}; otros autores mencionan como un riesgo al polimorfismo genético, el cual se encuentra en estudio^{16,26}. La etiopatogenia de las lesiones orales en el paciente pediátrico oncológico como la mucositis oral, aún no está bien definida, es una lesión frecuente posterior a la quimioterapia presentándose entre un 18%-20% en el primer ciclo²⁰, el 50% de ellas requieren de intervención médica de acuerdo a la severidad¹⁴, por lo que nos planteamos ¿cuáles son los factores de riesgo en el desarrollo de lesiones orales en niños con LAL bajo quimioterapia?; publicaciones internacionales reportan que un 27.3% de mucositis oral grado 3 y 4, están sobreinfectadas principalmente por bacterias que originan infecciones sistémicas en aproximadamente el 15.2%³³, siendo un factor de riesgo para infecciones locales y sistémicas; 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 pacientes sometidos a esquemas intensos de tratamiento.

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^{20, 26} (tabla 2).

La prevalencia de lesiones orales oscila entre el 30%-85% de éstas, las 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, asimismo diversos autores relacionan un buen estado bucodental durante el tratamiento con una menor incidencia y gravedad de mucositis y desarrollo de bacteremias, de ahí que nuestro objetivo primario fuera determinar los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales (mucositis e infecciones bacterianas, micóticas y virales) en niños con LAL bajo quimioterapia en el periodo 2012-2013 en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), para en un futuro desarrollar una herramienta útil de evaluación 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; nuestros objetivos secundarios fueron determinar si la edad y sexo del paciente pediátrico con LAL en quimioterapia se asocian con la presencia de lesiones orales, establecer si un bajo recuento absoluto de neutrófilos, la higiene oral, representada por la presencia de placa dentobacteriana y la desnutrición se asocian con el desarrollo de lesiones orales durante la quimioterapia y determinar si las lesiones orales sobreinfectadas son un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones sistémicas.

Material y métodos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en el Servicio de Oncología Médica del INP, que incluyó una muestra por conveniencia de pacientes menores de 18 años de edad con LAL, sometidos por primera vez a quimioterapia intensa durante el periodo de marzo de 2012 a marzo de 2013. Diversos estudios en base a factores de riesgo para mucositis oral han sido grandes, ya que incluyen población mixta, niños, adolescentes y adultos, y la mayoría son retrospectivos, al no haber una referencia pediátrica prospectiva, se justifica el modelo de recolección propuesto.

La investigación se rigió bajo el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud⁴¹, Capítulo I, Título II y Artículo 17, Sección II, investigación con riesgo mínimo y, Artículos 21 y 22; de acuerdo al Informe Belmont⁴², se solicitó consentimiento informado firmado por los padres o tutores y asentimiento informado del paciente mayor de 12 años, se excluyeron a pacientes cuyos padres o tutores o ellos mismos no aceptaran participar en la investigación y pacientes previamente tratados con quimioterapia, se eliminaron a pacientes con falta de seguimiento (más de 4 revisiones), que desarrollaran una condición sistémica que modificara su tratamiento y los que quisieran abandonar la participación en la investigación. Las variables analizadas se presentan en la tabla 3.

Se realizó una prueba piloto en 13 pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, con la finalidad de probar la logística del método de recolección de datos, estandarización de criterios y tiempos, identificando errores en el procedimiento

Tabla 1 Estudios pediátricos de factores de riesgo para lesiones orales

Autor	Estudio	Factores de riesgo	Resultados
Cheng KK et al., 2011 ²¹	Cohorte prospectiva, muestra por conveniencia: Multicéntrico, 140 pacientes (6-18 años) con auto informe de boca-dolor de garganta y mucositis en enfermedades hematológicas y tumores sólidos en inducción o consolidación 2007-2009	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.Factor de crecimiento	Análisis de regresión logística multivariada y riesgo proporcional de Cox en 140 pacientes, 63% varones, 56% neoplasias hematológicas; 41% con mucositis, 18% mucositis 3-4 Pacientes con y sin mucositis similares en edad, sexo, cuidado oral, función renal, náusea y vómito ($p=0.25$) Mucositis se asoció con neutropenia ($p<0.01$), citotoxicidad indirecta, mucositis previa y ansiedad
Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M, 2011 ³²	Cohorte prospectiva: 970 pacientes, < 16 años en quimioterapia por tumores sólidos y enfermedades hematológicas entre 2001-2006. Mucositis oral relacionada con concentraciones de metotrexato	1.Género 2.Edad 3.Estado nutricional 4.Ambiente microbiano oral 5. Función salival 6.Metotrexato en plasma 7.Bajo peso 8.Neutropenia 9.Preexistente condición oral 10. Alteración renal y hepática 11. Predisposición genética	Estadística descriptiva, p exacta de Fisher's y análisis multivariado: padecimientos hematológicos presentaron más mucositis oral que tumores sólidos. Existió relación entre neutropenia y mucositis Alteración renal y hepática (incrementó la severidad de mucositis) La severidad de mucositis fue relacionada con la predisposición genética
Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I et al., 2008 ³³	Estudio prospectivo, muestra por conveniencia: niños < 15 años en quimioterapia con LAL en protocolo MCO-841, en inducción, intensificación y 18 meses mantenimiento. Setenta pacientes (mediana 4.25 años), entre 2003 a 2004	Análisis de lesiones orales por medio de frotis, hemocultivos, serología y EGO. 1.Sexo 2.Grado de neutropenia 3. Neutropenia prolongada 4. Antibióticos previos 5.Uso de esteroide 6.Fiebre 7.Microorganismos orales 8.Sepsis: bacteriana/fúngica 9. Hifas fúngicas en orina 11. Comorbilidades: neumonía/shock/diarrea 12.Virus herpes simple	Cuarenta y un episodios de mucositis en inducción, 39 en intensificación y 20 en mantenimiento. El 37% mucositis grado I, 30% grado II, 23% grado III y 10% grado IV Choque séptico con tendencia a mucositis grave ($p=0.07$). Treinta y nueve organismos (hongos) aislados de cavidad oral en 38 infecciones fúngicas Alta asociación de colonización fúngica oral con uso de esteroides ($p=0.07$) y presencia de hifas fúngicas en orina ($p=0.06$). Un paciente con virus herpes simple tipo 1 aislado en cultivo oral
Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS et al., 2008 ³⁴	Casos y controles: LAL, LAM, osteosarcoma, neuroblastoma, sarcoma Ewing y rhabdomyosarcoma, durante 2000-2005, desde inducción a 21 de quimioterapia. Caso: niño con mucositis oral ≥ 2 (OMS)	1.Sexo 2.Índice de masa corporal 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.Náusea y vómito	Ciento dos niños, media de edad 7.6 ± 5.2 años, 64% varones. El 82% enfermedades hematológicas y 18% tumores sólidos En modelo multivariado, el peso corporal bajo, el valor más bajo de neutrófilos y mayor pico de creatinina se asociaron con un mayor riesgo de mucositis oral ($p<0.05$)
Cheng KKF, 2008 ³⁶	Casos y controles: 28 pacientes de 6-18 años en quimioterapia protocolo HKALL 97 para recién diagnóstico con riesgo estándar o intermedio o recibir protocolo en casa para osteosarcoma y recepción de 1° ciclo quimioterapia por IV, Metotrexate (12.5 g/m ²) del 01/01/00 al 31/12/ 01.	Asociación de Metotrexate en plasma a las 42 y 66 hrs, en niños con LAL y osteosarcoma. 11 niños grado >2 de mucositis durante 1-14 días desde inicio de Metotrexate (MTX) (caso) vs 17 controles: Mucositis < 2 Factores de riesgo 1. Concentración de Metotrexate 2.Recuento Absoluto de Neutrófilos 3.Disfunción hepática 4.Náusea/Vómito 5.Mucositis Oral	Prueba exacta de Fisher's: Niños con MTX _{42 horas} ≥ 1.0 Mmol/l OR 4.3 de desarrollar mucositis oral vs. MTX _{42 horas} <1,0 Mmol/l. MTX _{66 horas} ≥ 0.2 Mmol/l, OR 8.2 de mucositis oral. RAN $\leq 1.0 \times 10^9$ Mmol/l tenían un OR de 1.2 de desarrollar mucositis oral en comparación con RAN >1.0x10 ⁹ /l. Niños con grado ≥ 2 náusea/vómitos (OMS) alto riesgo de mucositis (OR 8.7). Mucositis oral se asoció con la MTX plasma a 66 horas.

Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC et al., 2008 ³⁶	Retrospectivo: 169 pacientes con LAL en ALL-BFM-95, BCLSG-93 BCLSG-99 y ALL-BFM 02, de 1994 a 2005	1.Sexo 2.Edad 3.Alto recuento de leucocitos al diagnóstico 4. Protocolo ALL-BFM-95	El 46% mucositis oral. Edad, sexo y recuento leucocitario no se correlacionaron con mucositis. Análisis multivariado: mayor riesgo para mucositis ($p=0.009$) en pacientes con ALL-BFM-95
Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A et al., 2007 ³⁷	Ensayo clínico aleatorizado: láser de baja energía, 5 días después de quimioterapia en 62 pacientes con quimioterapia o TCH 2003-2005	1.Edad 2.Género 3.Enfermedad: tumor sólido, linfoma y leucemia 4.Quimioterapia 5.Higiene oral 6. Estado nutricional 7.Salud bucal	El 65% hombres, 58% leucemia o linfoma, edad 8.7 ± 4.3 años. Veintinueve pacientes con láser y 31 controles. Día 1: no se presentó mucositis. Día 8: 36% mucositis, 13 eran grupo láser y 7 grupo control. Día 15: 41% pacientes con mucositis, 13 grupo de láser y 11 grupo control. No se mostró beneficio del uso profiláctico del láser
Fadda G et al., 2006 ¹⁶	Casos y controles: 337 niños, 1-15 años, 1992-2003. Tres grupos de quimioterapia, melfalán, busulfán y Protocolo alquilante	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	Doscientos cuarenta y un casos (mucositis) y 96 controles (no mucositis). Quimioterapia correlacionada con mucositis oral. Infecciones bacterianas. Tumores germinales relacionados con mucositis oral ($p=1.01$ y 2.05)

Tabla 2 Escala de medición de la mucositis según la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Escala	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
OMS	Normal	Eritema generalizado Mucosa enrojecida No hay dolor Voz normal	Eritema Úlceras poco extensas Deglute sólidos Dolor ligero	Úlceras extensas Encías edematosas Saliva espesa Deglute líquidos Dolor Dificultad para hablar	Úlceras extensas Encías sangrantes Infecciones No hay saliva Imposibilidad de deglutir Soporte enteral o parenteral Dolor muy extenso

y la reestructuración de la recolección de datos. Los investigadores se estandarizaron hasta obtener un coeficiente Kappa simple (k) y Kappa ponderado (kp) de 0.61 a 0.80, lo que representa una concordancia aceptable. Posteriormente la investigación se realizó en pacientes pediátricos con LAL, vírgenes a tratamiento quimioterapéutico que ingresaron para tratamiento oncológico, durante marzo de 2012 a marzo de 2013, iniciamos con la revisión del expediente clínico para recabar datos como: edad, sexo, tipo de leucemia, quimioterapia, biometría hemática y prealbúmina, además se realizó examen intra y extraoral en búsqueda de mucositis oral de acuerdo a la escala de la OMS (tabla 2) y presencia o ausencia de infección bucal, una vez por semana por 8 semanas; si presentaba lesión oral, se notificó al Servicio tratante para su atención y se realizó la identificación de higiene oral en base al índice O'leary⁴³ (tabla 3) (fig. 1).

El examen bucal se realizó previas barreras de protección física, lámpara de luz artificial y espejo bucal (#5). Los datos se registraron en una base de datos y se analizaron en

programa SPSS® versión 18, donde obtuvimos medidas de frecuencia, análisis bivariado con prueba exacta de Fisher y riesgo relativo en cada variable con asociación estadísticamente significativa.

Resultados

Prueba piloto: el 53.8% hombres, media de edad 7.92 ± 5.57 años, rango de 1-17 años. El 46.2% de la muestra tuvo lesión oral (65.05% mujeres), 15.4% presentaba mucositis oral (todas mujeres); el 7.7% presentó infección por *Candida*, las cuales eran mujeres; el 7.7% presentó infección por herpes virus; el 23.1% de la muestra presentaba infección bacteriana bucal; el 76.9% presentaba higiene oral deficiente. El 69.3% tenía neutropenia (leve, moderada y severa), de éstos el 66.7% tenían neutropenia severa y eran hombres, en cuanto a desnutrición tomando como base el percentil para edad, peso y talla, el 30.7% tenía desnutrición. Los resultados anteriores justificaron la importancia de continuar con

Tabla 3 Variables analizadas en el estudio

Variables independientes	Definición operativa	Categorías
1. Edad	Tiempo de vida en años registrada en el expediente	
2. Sexo	Características biológicas que definen mujer y hombre; registrado en el expediente	1.Masculino 2.Femenino
3. Desnutrición (prealbúmina)	Nivel de prealbúmina en sangre registrada de análisis de laboratorio del paciente	17 - 42 mg/dL 1.Ausencia: dentro de rangos 2.Presencia: debajo de rangos
4. Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos en biometría hemática registrada en laboratorio	0. Ausencia de neutropenia 1.Neutropenia leve: 1,000-1,500/mL 2.Neutropenia moderada: 500-1,000/mL 3.Neutropenia severa: <500/mL
5. Higiene oral	Medida con índice O'leary: placa bacteriana en superficies dentarias, teñidas con un agente revelador: sumatoria de superficies dentarias teñidas / total de superficies * 100	1.0% a 15%: Higiene oral buena 2.16% a 49%: Higiene oral regular 3.50% a 100%: Higiene oral deficiente 999. No aplica (no hay dientes)
Variables dependientes		
1. Mucositis oral	Reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea, a los fármacos quimioterapéuticos Utilizaremos la escala de la OMS para mucositis oral	0.Grado 0: ausencia 1.Grado 1:eritema generalizado, no 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, capacidad de deglutir líquidos, dolor, dificultad para hablar 4. Grado 4: úlceras extensas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir, soporte enteral o parenteral y dolor.
2. Infección oral por <i>Candida spp.</i>	Infección oral por <i>Candida spp.</i> clínicamente y cultivo positivo	0.Ausencia 1.Presencia
3. Infección oral por virus herpes	Enfermedad mucocutánea por herpes virus. Diagnóstico clínico y serología positiva	0. Ausencia: cultivo negativo 1.Presencia: cultivo positivo
4. Infección oral bacterianas	Colonización de especies patógenas en boca clínicamente y cultivo positivo de la lesión oral	0. Ausencia 1.Presencia

la investigación para determinar si un foco infeccioso oral es predisponente para una infección sistémica que incide en la morbilidad de estos pacientes y establecer cómo una medida higiénica oral puede disminuir esta incidencia.

Resultados del estudio

El estudio representa una muestra por conveniencia de 17 niños con LAL en quimioterapia con un periodo de seguimiento de 8 semanas; 15 (88%) en Protocolo San Judas XIIIB y 2 (12%) en BFM 90, 13 (76.5%) hombres, media de edad 6.5 ± 4.9 años (rango de 2-16 años); 12 (70.6%) de los pacientes tuvieron lesión oral, 11 (64.7%) con algún grado de mucositis oral: 5.8% mucositis grado 1, 29.4% grado 2, 5.8% grado 3 y 23.5% grado 4; 5 (29.4%) experimentaron infección bacteriana sobreagregada a mucositis, corroborada con cultivos directos de la lesión oral; se realizaron 24 cultivos, 20 fueron positivos, un KOH para *Candida albicans* y 19 cultivos de secreciones orales (*Escherichia coli* con betalactamasas de espectro extendido -BLEE-, Cocos Gram positivos, *Enterococcus*

cloacae, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y Bacilos Gram negativos). Análisis descriptivo en la tabla 4.

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 más severos fue 29.3% (5/17). Todos los pacientes (100%) tuvieron al menos una vez neutropenia severa (17/17), el 52.9% (9/17) tuvo desnutrición, 88.2% (15/17) higiene oral deficiente (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 ≥ 2 semanas (RR=2.66; IC 95%=1.06-2.50; $p=0.009$), neutropenia severa ≥ 4 semanas (RR=2.00; IC 95%=1.07-3.71; $p=0.044$) y una higiene oral deficiente durante ≥ 4 semanas (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=2.10, IC 95%=0.24-1.25, $p=0.101$, aunque no existió una significancia estadística a través de prueba exacta de Fisher, clínicamente si observamos una tendencia del riesgo para infección sistémica en

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 1 Odontograma para contabilizar superficies dentarias teñidas según índice O'Leary.

Tabla 4 Características de los niños con leucemia aguda linfoblástica participantes del estudio

Característica		n=17 Media
Edad, años		6.5 ± 4.9
Sexo	Masculino	13 (76.5)
	Femenino	4 (23.5)
Incidencia de desnutrición		9 (52.9)
Incidencia de neutropenia severa		17 (100)
Higiene oral	Regular	2 (11.8)
	Deficiente	15 (88.2)

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

pacientes con lesiones orales sobreinfectadas, 4 de los 5 pacientes con mucositis oral grado 3 y 4, y sobreinfección oral la presentaron (tabla 6).

Como parte del tratamiento multidisciplinario, los beneficios de los pacientes durante el estudio fueron: examen intra y extraoral en busca de lesiones previas al tratamiento, educación a los padres y pacientes acerca de los cuidados bucales, cada semana durante su seguimiento se les realizó identificación de higiene bucal; a los pacientes con mucositis grado 2, se les informó a los padres acerca de la evaluación de ésta, se les recomendó higiene gentil de boca con cepillo dental de cerdas suaves y dieta blanda libre de irritantes y enjuagues con agua bicarbonatada; al paciente con mucositis grado 3 además se le implementó antibiótico para evitar su evolución y enjuagues con Gelclair® y a los pacientes con mucositis grado 4 se les tomó hemocultivos y cultivo directo de cavidad bucal, se les cubrió con antibióticos y se interconsultó a Gastroenterología para valorar nutrición enteral o parenteral.

Discusión

Los resultados de la prueba piloto y la muestra demuestran que existe una relación entre el sexo, la neutropenia y la higiene oral para el desarrollo de los grados más severos de 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 más

Tabla 5 Incidencia acumulada (IC 95%) de lesiones orales y sistémicas, a las 8 semanas

Característica (IC95%)	n=17	IA
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 virus herpes simple	1	5.8 (1.0-26.9)
Infecciones bacterianas sistémicas	7	41.2 (21.6-63.9)

Los datos se presentan como número.

IA: incidencia acumulada; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

neutropenia y más de la mitad tenían higiene oral deficiente. En la muestra de 17 pacientes, el riesgo relativo (RR=2.10) de infección sistémica bacteriana para los pacientes con lesiones orales sobreinfectadas (mucositis grado 3 y 4) nos indica que puede existir una tendencia clínica de riesgo para el desarrollo de infección sistémica a partir de un foco local en estas lesiones orales, aunque estadísticamente no es significativo ($p=0.101$), debe de ser tomado en cuenta ya que la no significancia estadística por p exacta de Fisher puede deberse al tamaño pequeño de la muestra. El cálculo de riesgos está marcando una tendencia desfavorable (RR=2.1), ya que se observó que en 5 pacientes donde se documentó infección bacteriana bucal corroborada con cultivo positivo de *Escherichia coli* con BLEE, Cocos Gram positivos, *Enterococcus clocae*, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y Bacilos Gram negativos respectivamente, desarrollaron datos clínicos de septicemia grave, 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 aislamiento de virus herpes en boca, presentó choque séptico sin hemocultivos positivos. Lo anterior sugiere que existe una asociación de riesgo para el desarrollo de bacteriemias a partir de

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

Característica		Mucositis 3 o 4 (n=5)	Sin mucositis 3 o 4 (n=12)	RR (IC 95%)	p exacta de Fisher
Edad	< 4 años	2 (40)	8 (66.7)	1.00	0.593
	≥ 4 años	3 (60)	4 (33.3)	1.40 (0.68-2.85)	
Sexo	Femenino	0 (0)	4 (33.3)	1.00	0.261
	Masculino	5 (100)	8 (66.7)	1.62 (1.06-2.50)	
Desnutrición	< 2 semanas	0 (0)	9 (75.0)	1.00	0.009*
	≥ 2 semanas	5 (100)	3 (25.0)	2.66 (1.09-6.54)	
Neutropenia severa	< 4 semanas	0 (0)	7 (58.3)	1.00	0.044*
	≥ 4 semanas	5 (100)	5 (41.7)	2.00 (1.07-3.71)	
Higiene oral deficiente	< 4 semanas	0 (0)	10 (83.3)	1.00	0.003*
	≥ 4 semanas	5 (100)	2 (16.7)	3.50 (1.08-11.29)	
Infección bacteriana sistémica	Ausente	1 (20)	9 (75)	1.00	0.101
	Presente	4 (80)	3 (25)	2.10 (0.24-1.25)	

Los datos se presentan como número (%). * $p < 0.05$.
 RR: riesgos relativos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

una lesión oral mal abordada, asociación que es necesario seguir investigando para determinar cuáles son los verdaderos riesgos con un número mayor de pacientes, similar a lo reportado por Anirudhan 2008³³ y Cheng KK 2008³⁴, que describen que la neutropenia y el deficiente estado de salud bucodental durante el tratamiento oncológico se asocian con la presencia de mucositis oral en sus grados más severos; más de la mitad de ambas muestras presentaron higiene oral deficiente, lo que también es corroborado en asociación con mucositis oral por Pico et al. 1998¹⁷; Epstein y Schubert 1999 y Sonis 2000³⁶, mencionan que un 20%-50% de las septicemias en los pacientes inmunodeprimidos se originan en boca, agravando el cuadro clínico del paciente, comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando el grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes, además de afectar a la calidad de vida y a las repercusiones económicas que conllevan. 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. 2008³⁶, reportó 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. 1998¹⁷, donde observaron complicaciones odontológicas más frecuentes en niños menores de 12 años.

Conclusión

La mucositis oral es la lesión más frecuente posterior a la quimioterapia y no sólo representa una simple o sencilla lesión local, sino una serie de circunstancias con potencial de desarrollo para eventos infecciosos sistémicos, nutricionales, psicosociales entre otros, que pueden desencadenar

una serie de factores que incluyen a la desnutrición, cambio del curso de la terapia oncológica o la interrupción de ésta, 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 actualmente las investigaciones de factores de riesgos son a nivel de biología molecular y genética para determinar la evolución clínica del tratamiento en los niños con cáncer, un aspecto que en muchas ocasiones está descuidado por su aparente e inofensiva importancia, es el desarrollo de mucositis oral con focos de infección sobreagregada secundaria al efecto citotóxico de la quimioterapia, que sin una detección temprana y cuidado específico y oportuno, pueden llegar a ser verdaderos eventos catastróficos. Actualmente, la literatura internacional ha resaltado la importancia de evaluar factores de riesgo para 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 éstas, en niños con LAL 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.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

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.

Referencias

- Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Patología estructural y funcional. 6ª ed. USA: McGraw Hill; 1999.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/es/index.html>
- 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.
- Gordón NM, Pereira PL, Souza BL, et al. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. *Av. Odontostomatol* 2005;21(3):127-139.
- Tirado GL, Mohar, BA. Epidemiología de las neoplasias hematológicas. *Cancerología* 2007;2:109-120.
- Rivera Luna R, Martínez AA, Cárdenas CR, et al. 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.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2780&ep=50>
- González RA, Rizo RP, Chico AP, et al. Mortalidad del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría como problema de salud pública. *Acta Pediatr Mex* 2009;30(2):124-127.
- Rivera Luna R. Hemato-Oncología Pediátrica. Principios generales. México: Editores de textos mexicanos; 2006. p. 1-16.
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.censia.salud.gob.mx/interior/cancer/cancermundial.html>
- Crespo SE. Epidemiología de las leucemias agudas. *Hematología* 2010;11Suppl. 1:537-39.
- Sabater RM, Rodríguez de Rivera CM, López LJ, et al. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. *Av. Odontostomatol* 2006;22(6):335-342.
- Caribé GF, Chimenos KE, López LJ, et al. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003;8:178-187.
- 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):945-966.
- Fadda G, Campus G, Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health* 2006;6:13.
- Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *The Oncologist* 1998;3:446-451.
- Silvestre-Donat FJ, Puente SA. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av. Odontostomatol* 2008;24(1):111-121.
- Nicola P, Romani C, Cupelli L, et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007;92(2):222-231.
- López CF, Oñate SR, Roldán C, et al. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-421.
- Cheng KK, Lee V, Li CH, et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol* 2011;47(3):153-162.
- Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32B(5):281-292.
- Khan SA, Wingard JR. Infection and Mucosal Injury in Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;29:31-36.
- Puyal M, Jiménez C, Chimenos E, et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral* 2003;8:10-18.
- Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, et al. Oral Complications and Management Considerations in Patients Treated with High-Dose Chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* 2004;1(4):219-229.
- 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.
- Hernández FA, Oñate SRE, Cabrerizo MMC, et al. 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.
- Silverman SJ. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol* 2007;5:13-21.
- Soares FA, Luz de Aquino AR, Pereira de Carvalho C, et al. 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.
- Perry MC. The Chemotherapy Source Book, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 19-22.
- Ruiz-Esqueda 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.
- Otmani N, Alami R, Hessissen L, et al. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *International Journal of Paediatric dentistry* 2011;21:210-216.
- Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, et al. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatrics* 2008;45:47-51.
- Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, et al. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. *Oral Oncology* 2008;44:1019-1025.
- 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.
- Figliolia SL, Oliveira DT, Pereira MC, et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analysis of 169 paediatric patients. *Oral Diseases* 2008;14:761-766.
- Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:435-440.
- Hernández FA, Oñate SR, Cabrerizo MM, et al. 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.
- Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncology* 2010;46:475-479.
- Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, et al. Significance Of Oral Candida Infections In Children With Cancer. *Pathology Oncology Research* 2006;12(4):237-241.
- Consultado en febrero de 2014. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>
- Consultado en febrero de 2014. http://medicina.unmsm.edu.pe/investigacion/etica/documentos/5.%20belmont_report.pdf
- Echeverría JJ, Pumarola SJ. El manual de odontología, 2ª ed. España: Masson; 2002. p. 25-27.