



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES
LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ALEJANDRA MONTSERRAT DORANTES INACUA

TUTORA: Mtra. BEATRIZ CATALINA ALDAPE BARRIOS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicado a mi padre principalmente porque fue mi pilar desde siempre y durante toda la universidad nunca me dejó sola a pesar de los momentos difíciles, quien siempre quiere lo mejor para mi hermano y para mí y quien nos motiva para ser mejores personas y seguir avanzando en la vida.

A mi madre que de alguna manera intentó ayudar en algunos momentos y según sus posibilidades.

A mi hermano, mis tíos, primos y abuelos que cuando estaba complicada siempre me sacaban a flote, además de ser mis primeros pacientes junto con mi padre y que confiaron en mí.

A mi abuela que ya no está con nosotros pero que sé que estaría orgullosa de mí porque hubiera querido verme llegar hasta el final.

A los profesores que me apoyaron y de los que aprendí más que sólo escolarmente, su manera positiva de ver las cosas y su personalidad motivante, además de mi tutora Beatriz Catalina Aldape Barrios quien me brindó muchos conocimientos y me apoyó junto con el Dr. Óscar Pérez del Instituto Nacional de Pediatría que también me brindó material importante.

A mis amigas y amigos de la universidad que juntas logramos llegar hasta este momento, siempre ayudándonos y viviendo cosas importantes más allá de la escuela.

A la selección de la UNAM de voleibol de playa y waterpolo donde tuve la oportunidad de participar, a los entrenadores que lograron convertirse en personas importantes por sus consejos no sólo en la cancha si no en la vida y que gracias a ellos fomentaron la disciplina, el respeto y la responsabilidad que de manera indirecta me ayudó en la carrera, a las amigas que hice gracias a esos maravillosos deportes, porque ellas me enseñaron a convertirme en una persona más fuerte y nunca decir no puedo, porque fuimos una familia donde vivimos tantas cosas increíbles, en viajes, entrenamientos, convivencias.

A esa persona que llegó en los últimos momentos de la carrera pero que me hizo ver más la realidad, que me inspira a ser mejor y que también su ayuda fue importante.

Y finalmente pero no menos importante a la UNAM, a mi universidad, a mi otra casa, donde viví tantos años, donde encontré personas increíbles, donde soñé, me inspiré, amé, lloré, reí, donde gritar un GOYA me hacía tambalear de emoción y amor y querer seguir representando a mi institución.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	5
CAPÍTULO 1 TEJIDO EPITELIAL	6
1.1 Labios	6
1.2 Carrillos.....	6
1.3 Piso de boca	7
1.4 Paladar	7
1.5 Lengua.....	7
1.6 Encía.....	8
1.7 Istmo de las fauces	8
CAPÍTULO 2 LEUCOCITOS	9
2.1 Granulocitos.....	9
2.2 Agranulocitos	10
CAPÍTULO 3 LEUCEMIA	14
3.1 Leucemia linfoblástica aguda.....	14
3.2 Leucemia mieloblástica aguda.....	14
CAPÍTULO 4 TRATAMIENTOS	18
4.1 Quimioterapia	18
4.2 Trasplante de células hematopoyéticas.....	22
CAPÍTULO 5 MUCOSITIS	24
5.1 Patogénesis	24
5.2 Diagnóstico	27
5.3 Clasificación de la severidad	27
5.4 Manifestaciones orales y manejo.....	30
CONCLUSIÓN	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

INTRODUCCIÓN

La población infantil es muy importante para el futuro de México y del mundo, desafortunadamente el cáncer es una de las causas más frecuentes de muerte en niños. El tejido más afectado por este padecimiento es la sangre, que tiene funciones importantes como: transportar oxígeno a todo el cuerpo y contiene elementos que participan en la defensa contra las enfermedades.

La leucemia es una neoplasia maligna de la médula ósea que se caracteriza por el aumento en la producción de leucocitos inmaduros. En la población infantil se clasifica en: leucemia linfoblástica aguda, que es la más común (80% de prevalencia) afectando las células T y B de origen linfoide y la leucemia mieloblástica aguda, que tiene origen en la médula ósea y afecta a los monocitos. El tratamiento para esta neoplasia es la quimioterapia, que provoca efectos secundarios como náusea, vómito, gingivitis, xerostomía y mucositis; este último es el más importante ya que puede afectar la calidad de vida del niño. La mucositis es un proceso inflamatorio, eritematoso y con úlceras dolorosas en la cavidad oral, por lo que el paciente tiene problemas nutricionales debido a que no puede deglutir; si el grado de severidad es muy alto detienen la quimioterapia corriendo el riesgo de que el niño muera por no eliminar completamente la enfermedad.

El tratamiento de la mucositis es paliativo porque el padecimiento se controla, no se erradica. Debido a que no existen suficientes estudios o no se cuenta con una población representativa, el tratamiento no es único y se establecen protocolos basados en una buena higiene oral para disminuir el riesgo de infecciones; también hay otros para disminuir el dolor como son: la crioterapia, la miel, opioides tópicos, fentanilo transdérmico, enjuagues de bicarbonato de sodio y terapia láser.

OBJETIVO

Estudiar el proceso inflamatorio más importante en pacientes leucémicos pediátricos: la mucositis, mediante una revisión de literatura actualizada, para que este trabajo sirva como documento de consulta a los cirujanos dentistas en caso de que atiendan un paciente con este padecimiento.

CAPÍTULO 1 TEJIDO EPITELIAL

Un tejido es un grupo de células con funciones en común, que va a dividirse en cuatro categorías, el epitelial, conectivo, muscular y nervioso, pero el presente trabajo se enfoca en el epitelial.

Este tejido es importante ya que recubre la superficie externa de todo el cuerpo y tapiza cavidades del organismo, forma parte de toda la cavidad oral la cual se compone de los labios, carrillos, paladar blando, paladar duro, lengua, piso de boca, encía e istmo de las fauces. ¹ Fig. 1

Debajo de todo tejido epitelial hay una membrana basal que divide a las células epiteliales del tejido conectivo.

1.1 Labios

Los labios forman el borde exterior de la cavidad bucal, varían de color dependiendo del pigmento del paciente, su unión con la mucosa labial es la línea húmeda (bermellón), son el punto de contacto de los labios superior e inferior. La superficie es lisa y de color uniforme. El epitelio en mucosa bucal y labial es queratinizado.

1.2 Carrillos

Están cubiertos internamente por la mucosa yugal, el epitelio es no queratinizado y su tiempo de recambio es de 25 días, presenta pequeños capilares, que nutren la región. Se ensancha de forma bilateral, desde la mucosa comisural hasta el cojinete retromolar y el rafe pteriogomandibular, las glándulas sebáceas ectópicas o gránulos de Fordyce pueden estar presentes y dar un color amarillo.²

1.3 Piso de boca

Está compuesto por epitelio escamoso estratificado no queratinizado delgado, tejido conectivo, glándulas salivales, vasos sanguíneos y nervios. Limitada anterolateralmente por la arcada dental y en la parte posterior por la superficie ventral de la lengua.

1.4 Paladar

El paladar duro es una estructura ovoide elevada y su epitelio es escamoso estratificado ortoqueratinizado. Los pliegues de la mucosa son localizados por detrás de la papila incisiva. En el centro del paladar duro se encuentra el rafe palatino mediano que es una banda fibrosa, amarilla-blanca.

El paladar blando está situado en la parte posterior del paladar duro, no tiene soporte óseo y tiene más de 450 glándulas salivales menores, tejido linfoide y tejido adiposo. Su epitelio es escamoso estratificado no queratinizado delgado.

1.5 Lengua

La mucosa de la lengua se define como mucosa especializada, debido a la presencia de cuatro tipos de papilas que cubren el dorso de la lengua y son filiformes, fungiformes, caliciformes y foliadas.

Las filiformes son las más pequeñas y las más numerosas. Son proyecciones en forma de cono, delgados y de color rosa.

Las papilas fungiformes son papilas con forma de hongos, redondas, no queratinizadas que se encuentran dispersas entre las papilas filiformes. Son de color rojo intenso, de mayor anchura y en menor número que las filiformes. Cada papila fungiforme contiene de 2 a 4 bulbos gustativos. Son más abundantes en el borde lateral y anterior de la punta de la lengua.²⁻⁴

Las papilas caliciformes son las más grandes, hay de 8-12 dispuestas en una hilera en forma de V en la parte posterior del dorso de la lengua, se

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

presentan como elevaciones de 2-4 mm rodeadas por un surco estrecho (el surco terminal).

Las papilas foliadas son proyecciones en forma de hojas, orientadas como pliegues verticales, se encuentran en el borde lateral de la porción posterior de la lengua, estas son más prominentes en niños y jóvenes.

El epitelio en la superficie ventral es escamoso estratificado no queratinizado delgado y en la superficie dorsal de la lengua es escamoso estratificado queratinizado grueso.

1.6 Encía

Es una fibromucosa formada por tejido conjuntivo que se divide en encía adherida y marginal o libre, ambas cubiertas por epitelio escamoso estratificado queratinizado grueso que cubre los procesos alveolares y rodea a los dientes. El color puede variar dependiendo la vascularización, grado de melanina, queratina y grosor, pero por lo general es rosa coral con puntilleo.

1.7 Istmo de las fauces

Está formado por su límite anterior con la úvula, en su cara anterolateral por dos pilares amigdalinos (fauces) y en su cara posterior por la pared faríngea.²⁻⁴

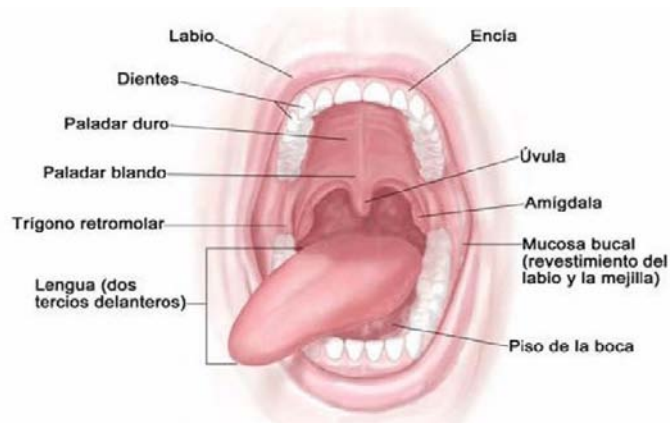


Fig. 1. Esquema de la cavidad oral. ²⁵

CAPÍTULO 2 LEUCOCITOS

Son elementos formes de la sangre también llamados glóbulos blancos que se encuentran suspendidos en el plasma junto con los eritrocitos y plaquetas, con un promedio de 5 000 a 10 000 por μl , además de ser factores importantes en la defensa contra enfermedades que participan en la respuesta inmunitaria e inflamatoria. Estas células se forman en la médula ósea mediante el proceso de leucopoyesis donde las células troncales se diferencian siguiendo diferentes líneas celulares para que más adelante se formen células maduras (fig. 2)⁴.

Se clasifican en dos grupos con base en la presencia o ausencia de gránulos específicos:

- a) Granulocitos. Tienen varios tipos de gránulos en el citoplasma y en este grupo se encuentran los neutrófilos, basófilos y eosinófilos.
- b) Agranulocitos. Carecen de gránulos, en este grupo se encuentran los linfocitos y monocitos.

2.1 Granulocitos

Su célula precursora es el mieloblasto, al irse diferenciando, el núcleo va disminuyendo su tamaño donde continúa como promielocito, mielocito y por último la célula madura.

En los neutrófilos la principal característica es que el núcleo se va transformando en forma de herradura conforme va aumentando la diferenciación, cuando se encuentra en la etapa de mielocito es llamado mielocito en banda y se encuentra como reserva en la médula ósea ya que cuando existe una infección son liberados neutrófilos maduros y mielocitos en banda, cuando terminan de madurar su núcleo consta de tres a cinco lóbulos conectados por hebras nucleares delgadas.^{3,4}

También llegan a recibir el nombre de leucocitos polimorfonucleares por la variedad de formas en sus núcleos y constituyen del 60 al 70% en la circulación.

Los eosinófilos al terminar su diferenciación tienen un núcleo bilobulado y en su citoplasma hay gran cantidad de gránulos específicos eosinófilos, constituyen del 2 al 4% de leucocitos elevándose en presencia de alergias e infecciones parasitarias.

Los basófilos constituyen el 0.5% de leucocitos, su núcleo es grande con forma de “S” o “U” y tienen abundantes gránulos basófilos gruesos. Secretan dos sustancias químicas que actúan en la defensa de antígenos que son la histamina, un vasodilatador que aumenta el calibre de los vasos sanguíneos y permite la permeabilidad de neutrófilos a través de la sangre hacia el tejido lesionado y la heparina, un anticoagulante que al inhibir la coagulación sanguínea permite la movilidad de otros leucocitos al área afectada.^{3,4} Fig.3

2.2 Agranulocitos

La célula precursora del linfocito es el linfoblasto, se diferencia en prolinfocito que es más pequeño, durante este estadio se divide en prolinfocito B, T y NK para más adelante convertirse en células maduras que tienen un núcleo grande, ovoide o redondo. Son los más abundantes después de los neutrófilos representando del 25 al 33% de leucocitos. Varían en tamaño, los medianos y grandes se encuentran más en tejidos conjuntivos fibroso, los pequeños se encuentran más en torrente sanguíneo, su núcleo llena casi toda la célula dejando un anillo estrecho de citoplasma de color claro.

El precursor del monocito es el monoblasto, se diferencia a promonocito y por último a la célula madura que se caracteriza por ser la más grande de los leucocitos, representan del 3 al 8 %, el núcleo es grande, ovoide con forma de riñón o de herradura, aumentan cuando hay inflamación e infecciones virales y se convierten en macrófagos que son células más grandes que

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

fagocitan agentes externos, microorganismos patógenos y células muertas alertando al sistema inmunológico de la presencia de estos, por lo que estas células también reciben el nombre de “células presentadoras de antígenos”.^{3,4} Fig. 4

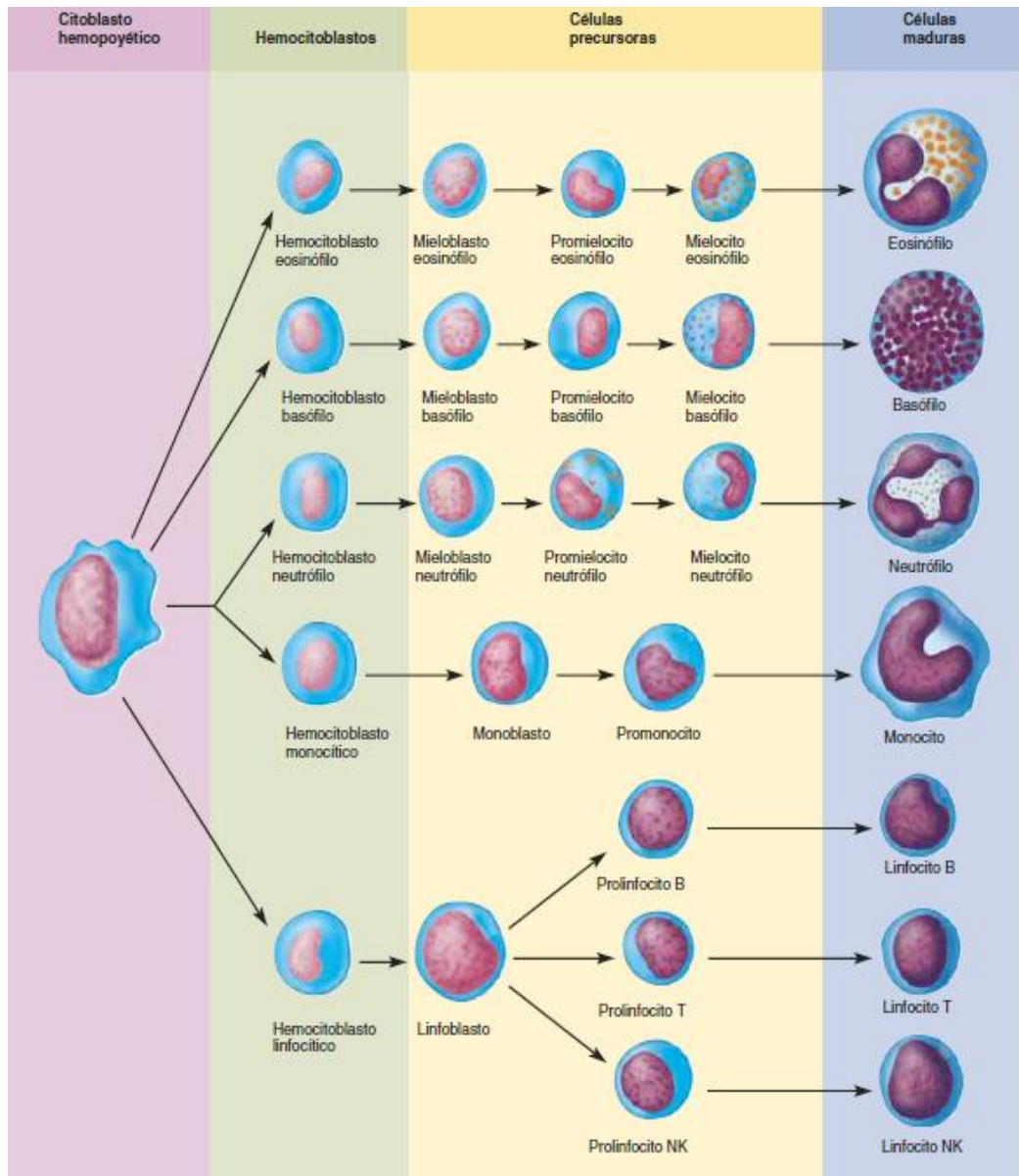


Fig. 2. Etapas del desarrollo de los leucocitos (leucopoyesis), donde el citoblasto hematopoyético es la primera célula que más adelante se diferencia en hemocitoblasto, continuando con la diferenciación de cada línea celular para terminar en células maduras.

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

(A) Neutrófilos

Porcentaje de leucocitos	60 a 70%
Cifra media	4 150 células/ μ l
Diámetro	9 a 12 μ m

Aspecto*

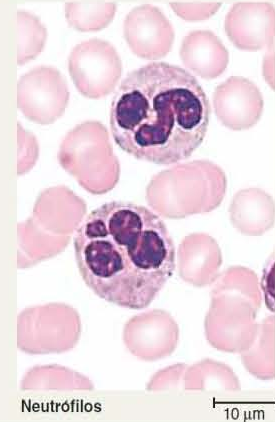
- Núcleo que suele tener 3 a 5 lóbulos dispuestos en forma de "S" o "C"
- Gránulos rojizos a violeta en el citoplasma

Cifra diferencial

- Aumenta en infecciones bacterianas

Funciones

- Fagocita bacterias
- Libera sustancias químicas antimicrobianas



(B) Eosinófilos

Porcentaje de leucocitos	2 a 4%
Cifra media	165 células/ μ l
Diámetro	10 a 14 μ m

Aspecto*

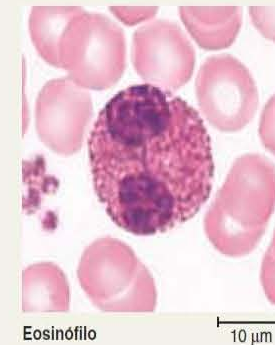
- Núcleo que suele tener dos lóbulos grandes conectados por una hebra delgada
- Gránulos grandes naranja rosados en el citoplasma

Cifra diferencial

- Fluctúa en gran medida del día a la noche, por estación y con la fase del ciclo menstrual
- Aumenta en infecciones parasitarias, alergias, enfermedades colagenosas y del bazo y el sistema nervioso central

Funciones

- Fagocita complejos antígeno-anticuerpo, alérgenos y sustancias químicas inflamatorias
- Libera enzimas que debilitan o destruyen parásitos como lombrices



(C) Basófilos

Porcentaje de leucocitos	<0.5%
Cifra media	44 células/ μ l
Diámetro	8 a 10 μ m

Aspecto*

- Núcleo con forma de "S" o "U", pero suele ser pálido y ocultarse de la vista
- Gránulos gruesos, abundantes, de color violeta oscuro en el citoplasma

Cifra diferencial

- Con estabilidad relativa
- Aumenta en varicela, sinusitis, diabetes mellitus, mixedema y policitemia

Funciones

- Secreta histamina (un vasodilatador), que aumenta la circulación sanguínea a un tejido
- Secreta heparina (un anticoagulante), que promueve la movilidad de otros leucocitos al evitar la coagulación

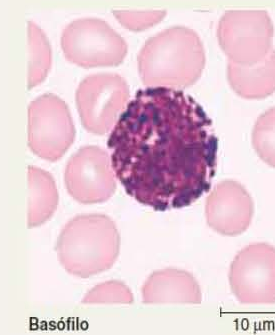


Fig. 3. Tipos de granulocitos con sus características y funciones, (A) Neutrófilos; (B) Eosinófilos, (C) Basófilos. El frotis sanguíneo de la imagen es teñido con tinción de Wright.⁴

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

(A) Monocitos

Porcentaje de leucocitos	3 a 8%
Cifra media	456 células/ μ l
Diámetro	12 a 15 μ m

Aspecto*

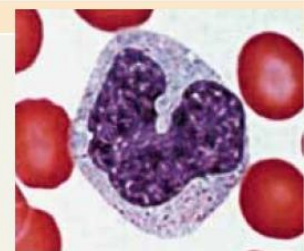
- Núcleo ovoide, con forma de riñón o de herradura, de color violeta
- Citoplasma abundante con gránulos escasos y finos
- En ocasiones muy grandes con forma de estrella o polígono

Cifra diferencial

- Aumenta en infecciones virales e inflamación

Funciones

- Se diferencia en macrófagos (células fagocitarias grandes de los tejidos)
- Fagocita patógenos, neutrófilos muertos y desechos de células muertas
- Presenta antígenos para activar otras células del sistema inmunitario



Monocito

10 μ m

(B) Linfocitos

Porcentaje de leucocitos	25 a 33%
Cifra media	2 185 células/ μ l
Diámetro	
Clase pequeña	5 a 8 μ m
Clase media	10 a 12 μ m
Clase grande	14 a 17 μ m

Aspecto*

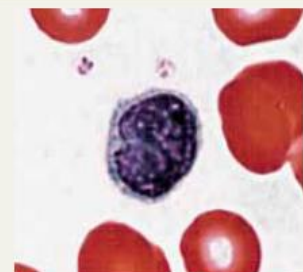
- Núcleo redondo, con ligeros hoyuelos en un lado, de color violeta oscuro uniforme o moteado
- En linfocitos pequeños, el núcleo ocupa casi toda la célula y sólo deja un ligero anillo de citoplasma azul claro
- En linfocitos grandes, el citoplasma es más abundante; puede ser difícil diferenciar a los linfocitos grandes de los monocitos

Cifra diferencial

- Aumenta en diferentes infecciones y respuestas inmunológicas

Funciones

- Varias clases funcionales suelen ser indistinguibles bajo el microscopio de luz
- Destruye células cancerosas, las células interfieren con virus y células extrañas
- "Presenta" antígenos para activar otras células del sistema inmunitario
- Coordina las acciones de otras células inmunitarias
- Secreta anticuerpos
- Sirve como memoria inmunitaria



Linfocito

10 μ m

Fig. 4. Tipos de agranulocitos con sus características y funciones. (A) Monocitos y (B) Linfocitos. El frotis sanguíneo de la imagen es teñido con tinción de Wright.⁴

CAPÍTULO 3 LEUCEMIA

Es una neoplasia maligna de la médula ósea caracterizada por la progresiva y excesiva producción de leucocitos, donde sus formas inmaduras empiezan a circular y se genera una acumulación blastos en la sangre. Su patogénesis involucra la región cromosómica 10q21 que regula la proliferación y diferenciación normales de las células hematopoyéticas, que dan como resultado la acumulación secuencial de mutaciones. Los tipos de leucemia en niños se clasifican de acuerdo a la célula de origen, como las linfoides, que se forman en los nódulos linfáticos o mieloides, que se forman en la médula ósea, y ambos tipos presentan una variante aguda.^{5,6}

3.1 Leucemia linfoblástica aguda

La leucemia linfoblástica aguda representa aproximadamente el 80% de las leucemias donde predominan las células B, ésta se presenta en la infancia temprana, donde el pico de incidencia es a los 4 años.

Las características clínicas que presentan los pacientes son fatiga, palidez, fiebre, sangrados espontáneos, pérdida de peso, signos y síntomas de pancitopenia, además se presentan manifestaciones orales en la fase aguda, como sangrado y agrandamiento gingival, periodontitis y petequias.

3.2 Leucemia mieloblástica aguda

La leucemia mieloblástica aguda representa aproximadamente el 20% de las leucemias. La clasificación americana británica francesa por sus siglas en inglés (FAB), propuesta por primera vez en 1976, incluye ocho categorías que van de M0 a M7, basándose en la morfología y citología (tabla 1), otra

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

clasificación es la que categoriza la organización mundial de la salud (OMS) con motivo de investigación, pronóstico y para determinar tratamientos basado en su morfología, características clínicas y moleculares, agregando a la clasificación molecular su análisis cromosómico (tabla 2)⁷.

Tabla 1. Clasificación de leucemia mieloblástica aguda más usada en clínica basada en la morfología y citología.

CLASIFICACIÓN FAB (Clasificación americana Británica Francesa)	
M0	Leucemia poco diferenciada
M1	Leucemia mieloblástica sin maduración
M2	Leucemia mieloblástica con maduración
M3	Leucemia promielocítica hipergranular
M4Eo.	Variante: Aumento de eosinófilos medulares anormales
M4	Leucemia mielomonocítica
M5	Leucemia monocítica
M6	Eritroleucemia (enfermedad Di Guglielmo)
M7	Leucemia megacarioblástica

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

Tabla 2. Clasificación de leucemia mieloblástica aguda de la OMS.

CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	
I.	<p>LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE (AML acrónimo en inglés)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. AML con translocaciones citogenéticas recurrentes b. AML con t(8;21) (q22; q22),AML1 (CBF-alpha)/ETO c. Leucemia promielocítica aguda (AML con t(15;17) (q22;q11-12) y variantes, PML/RAR-alpha) d. AML con eosinófilos anormales de la médula ósea (inv(16) (p13q22) o t(16;16) (p13;q11), CBF-alpha/MYH11X) e. AML con anomalías 11q23 (MLL)
II.	<p>AML con displasia mielolinaje</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Con MDS anteriores b. Sin MDS anteriores
III.	<p>AML y MDS, terapia relacionada</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Agente alquilante relacionado b. Epipodofilotoxina relacionada (algunos pueden ser linfoides)
IV.	<p>AML no categorizado de otra manera</p> <ul style="list-style-type: none"> a. AML poco diferenciada b. AML sin maduración c. AML con maduración d. Leucemia mielomonocítica aguda e. Leucemia monocítica aguda f. Leucemia eritroide aguda g. Leucemia megacariocítica aguda h. Leucemia basofílica aguda i. Panmielosis aguda con mielofibrosis j. Leucemias bifenotípicas agudas

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

Las manifestaciones clínicas más comunes es la fatiga, pérdida de peso, fiebre, presencia de hematomas, hepatomegalia, esplenomegalia, infecciones y trombocitopenia. En las manifestaciones orales se presenta agrandamiento gingival, la más común es la forma M4 y M5, sangrado gingival y dermatosis neutrofílica, febril aguda.⁷ Fig. 5

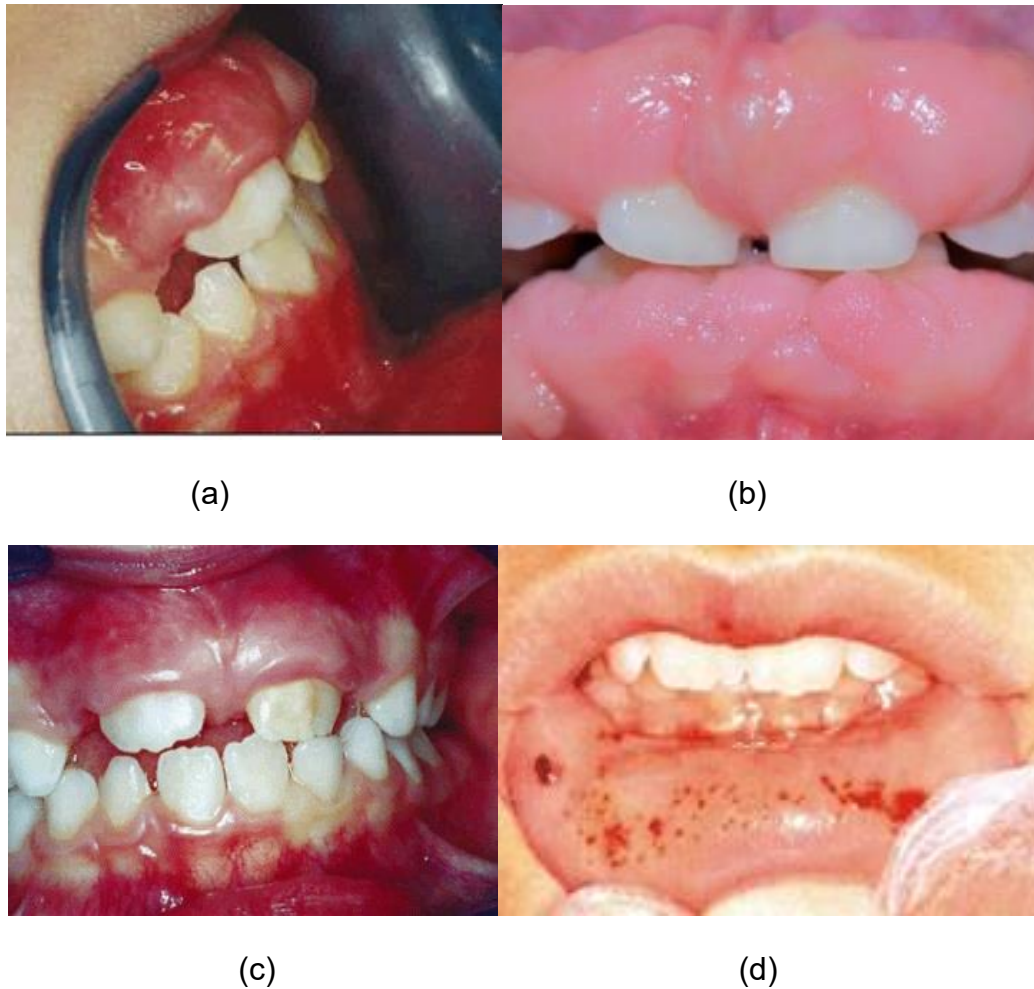


Fig. 5. (a,b,c) Hipertrofia gingival, (d) Petequias hemorrágicas.^{8,27}

CAPÍTULO 4 TRATAMIENTOS

4.1 Quimioterapia

Es el tratamiento que se utiliza para tratarla inhibiendo la rápida división del crecimiento celular, con la característica de que no diferencia entre la rápida división de las células cancerígenas y la de las células normales, afectando principalmente a las de la médula ósea, del intestino y de la mucosa oral, que son las que mayor replicación tienen.⁹ Fig. 6

Las etapas son:

- **Inducción.** Es donde se reduce el número de blastos rápidamente para mejorar su remoción, además de detener la rápida división de estas y tiene duración de un mes.
- **Consolidación.** Mantiene a la enfermedad estática para limitar su proliferación, y su duración es aproximadamente de seis meses.
- **Mantenimiento.** Permite la recuperación de la médula ósea y la eliminación de residuos mínimos de la enfermedad, se efectúa hasta completar 2 o 3 años de tratamiento incluyendo el tiempo de las etapas anteriores.

Los medicamentos en quimioterapia incluyen los siguientes grupos:

- **Alcaloides de la Vinca.** Son inhibidores de la mitosis sin afectar el ADN de origen vegetal (planta *Catharanthus rose*) conocida como vinca, éstos se unen a las subunidades a y b de la tubulina en la fase S del ciclo celular y como consecuencia la tubulina no puede polimerizarse para formar los microtúbulos que forman el huso mitótico durante la metafase.
- **Asparaginasa.** La L-Asparaginasa es una enzima proteínica que se obtiene del cultivo de *Escherichia Coli*, actúa en la fase G1 de la

división celular interfiriendo con la síntesis proteínica y con la formación de ADN y ARN.

- **Antraciclinas.** Son antibióticos antitumorales que provienen del hongo *Streptomyces* no tienen una fase específica así que se intercala en las bases del ADN y produce alteraciones en la replicación de ADN impidiendo que se multipliquen.
- **Agentes alquilantes (ciclofosfamida).** Al igual que las antraciclinas no tienen una fase específica e impiden la reproducción de las células al dañar su ADN.
- **Antimetabolitos.** Actúan en la fase S del ciclo celular interfiriendo en la síntesis de ácidos nucleicos sustituyendo los elementos fundamentales. Se dividen en tres:
 - **Análogos fólicos.** Son compuestos análogos del ácido fólico y dentro de este grupo se encuentra el metotrexato.
 - **Análogos de purinas.** Mercaptopurinas y tioguaninas.
 - **Análogos de pirimidinas (citarabina).** Produce inhibición de la ADN polimerasa, además de producir un efecto citotóxico directo en los ácidos nucleicos.
- **Inhibidores de la topoisomerasa (etopósido y teniposido).** Interfieren con las enzimas llamadas topoisomerasas II durante la fase G2 del ciclo celular.^{10,11} Fig. 7

Las manifestaciones orales que presentan los pacientes debido a los fármacos quimioterapéuticos son más comunes en la fase de inducción a la remisión, volviéndose más severas y alterando la integridad de la mucosa, provocando hemorragia gingival, periodontitis aguda, mucositis y xerostomía debido al daño en las glándulas salivales por reducción en el fluido de saliva y cambios en el pH, seguido del cambio en la flora microbiana e

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

incrementando el riesgo de infección por bacterias y hongos como la *Candida Albicans*.^{9,12}

Los fármacos que producen mayor severidad citotóxica y por lo tanto los relacionados a las manifestaciones orales son metotrexato, doxorubicina, y etopósido (VP-16).^{6,13}

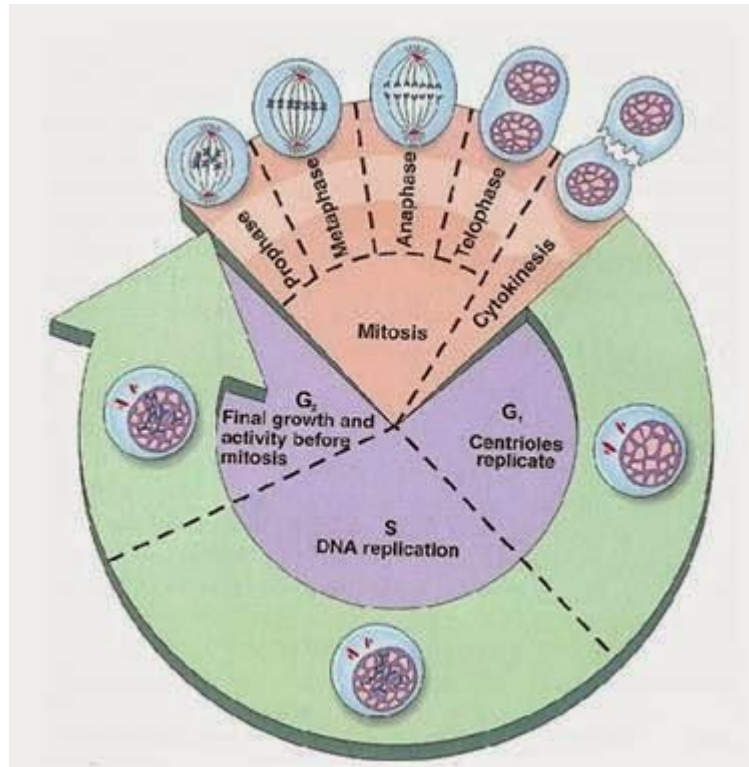


Fig. 6. Ciclo celular. Se ilustran los cuatro pasos iniciando en fase G₁ con la síntesis de ARN y proteínas, además de que la célula crece, en la fase S ocurre la síntesis de ADN, posteriormente la segunda fase de crecimiento G₂ y por último la fase de mitosis o división celular.^{3, 26}

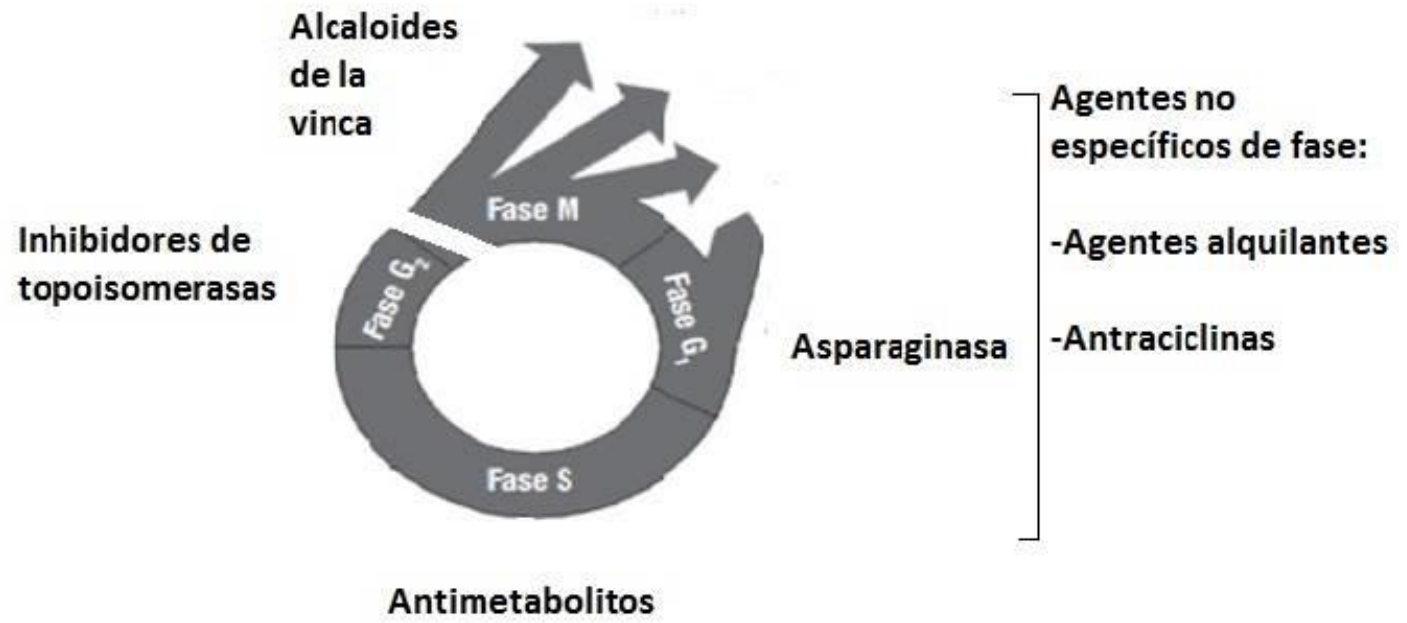


Fig. 7. Lugar de acción donde cada medicamento actúa en el ciclo celular.¹³

4.2 Trasplante de células hematopoyéticas

La quimioterapia convencional es la primera opción contra la leucemia, pero hay pacientes con alto riesgo de recaída temprana que necesitan un trasplante de células hematopoyéticas, también se recomienda para niños con una de las formas menos comunes de leucemia linfoblástica aguda que tienen el cromosoma Filadelfia, este es el resultado de una translocación que afecta al cromosoma 9 y 22 y la formación de una proteína oncógena híbrida (bcr-abl) que promueve la proliferación celular (fig. 8).²⁸

El trasplante consiste en infiltrar células troncales que puedan diferenciarse y madurar en las que fueron afectadas por la leucemia, el tipo utilizado para este padecimiento se conoce como alotrasplante de células troncales o trasplante alogénico, las células que lo forman son donadas por otra persona.

Para poder llevar a cabo este procedimiento se debe preparar al paciente con lo siguiente:

- Se le administran dosis altas de quimioterapia o radiación para eliminar todas las células afectadas.
- Se utilizan glucocorticoides como concomitantes con los antineoplásicos para inmunosuprimir al paciente y evitar el rechazo del injerto.
- Se administra el trasplante como una transfusión sanguínea.
- Los pacientes están hospitalizados hasta que el recuento de neutrófilos se eleve a un nivel seguro.

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

Las manifestaciones clínicas son las mismas que la quimioterapia, a largo plazo pueden presentar pérdida de fertilidad, daño a los pulmones, a la glándula tiroides y reincidencia de leucemia.²⁸

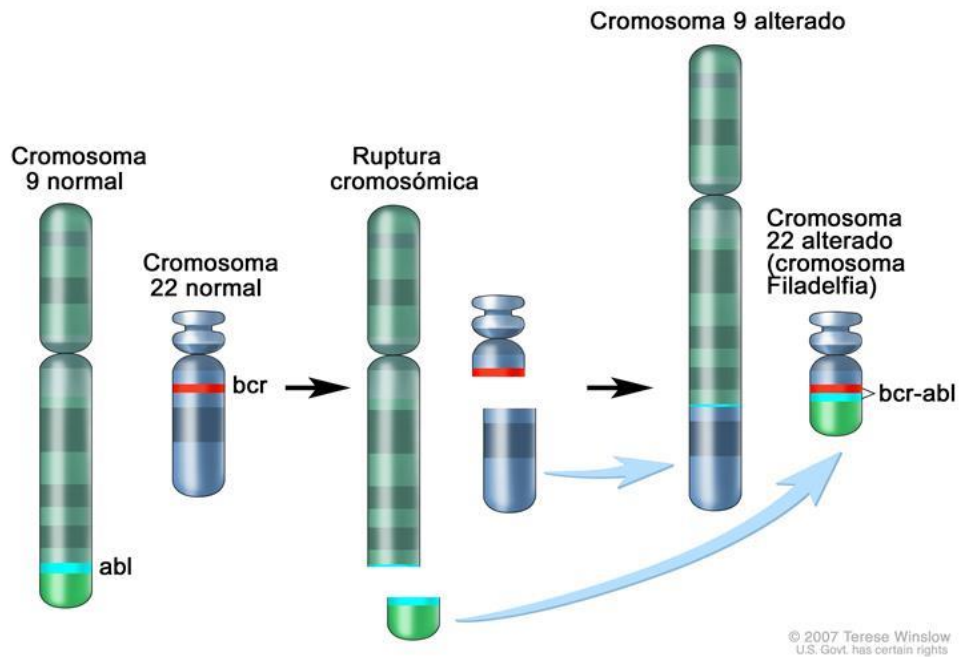


Fig. 8. Cromosoma Filadelfia

CAPÍTULO 5 MUCOSITIS

Rajesh V. Lalla en el año 2008 define a la mucositis como un padecimiento inflamatorio de la mucosa, eritematoso y con úlceras que se presentan en cavidad bucal y tracto gastrointestinal por el tratamiento de quimioterapia, radioterapia o ambos, ocasionando dolor y limitaciones en la alimentación.

En recientes estudios la prevalencia en niños es mayor que en adultos, va de 52 a 80% en pacientes con tratamiento de quimioterapia, dependiendo del agente quimioterapéutico. El mayor porcentaje de mucositis lo desarrollan pacientes con tratamiento de quimioterapia o después de trasplante de células hematopoyéticas (75-80%).^{5,12}

5.1 Patogénesis

La mucositis es causada por la toxicidad directa debido al tratamiento, iniciando su patogénesis en la reducción de renovación celular en la capa basal progresando el daño hacia el epitelio sano.¹⁴ Fig. 9

Se presentan característicamente cinco etapas:

a) Inicio de la lesión del tejido.

Muerte de las células basales debido a la generación de radicales libres de oxígeno por quimioterapia.

b) Regulación ascendente de la inflamación vía generación de señales del mensajero.

Además de causar la muerte celular directa, los radicales libres activan los segundos mensajeros que transmiten señales de los receptores en la superficie celular al interior de la célula. Esto conduce a la generación de citosinas proinflamatorias.

c) Señalización y amplificación.

Regulación positiva de citosinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), producido principalmente por los macrófagos, causa daño a las células de la mucosa y muerte celular, disminuyendo la capacidad de renovación del tejido, y también activa vías moleculares que amplifican la lesión de la mucosa, además de generación de interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y ciclooxigenasa 2.

d) Úlceras e inflamación.

En esta etapa el epitelio se vuelve atrófico y por lo tanto el tejido conjuntivo queda expuesto, se siguen generando más citocinas pro-inflamatorias debido a una infección secundaria, además de un exudado de fibrina que cubre a las úlceras llamado pseudomembrana.

e) Curación:

Esta fase se caracteriza por la proliferación epitelial, así como diferenciación celular y tisular, restaurando la integridad del epitelio después de 2-3 semanas de haber terminado el tratamiento.^{9,14,15}

Fig.10



Fig. 9. Epitelio de la mucosa oral no queratinizado.¹⁶

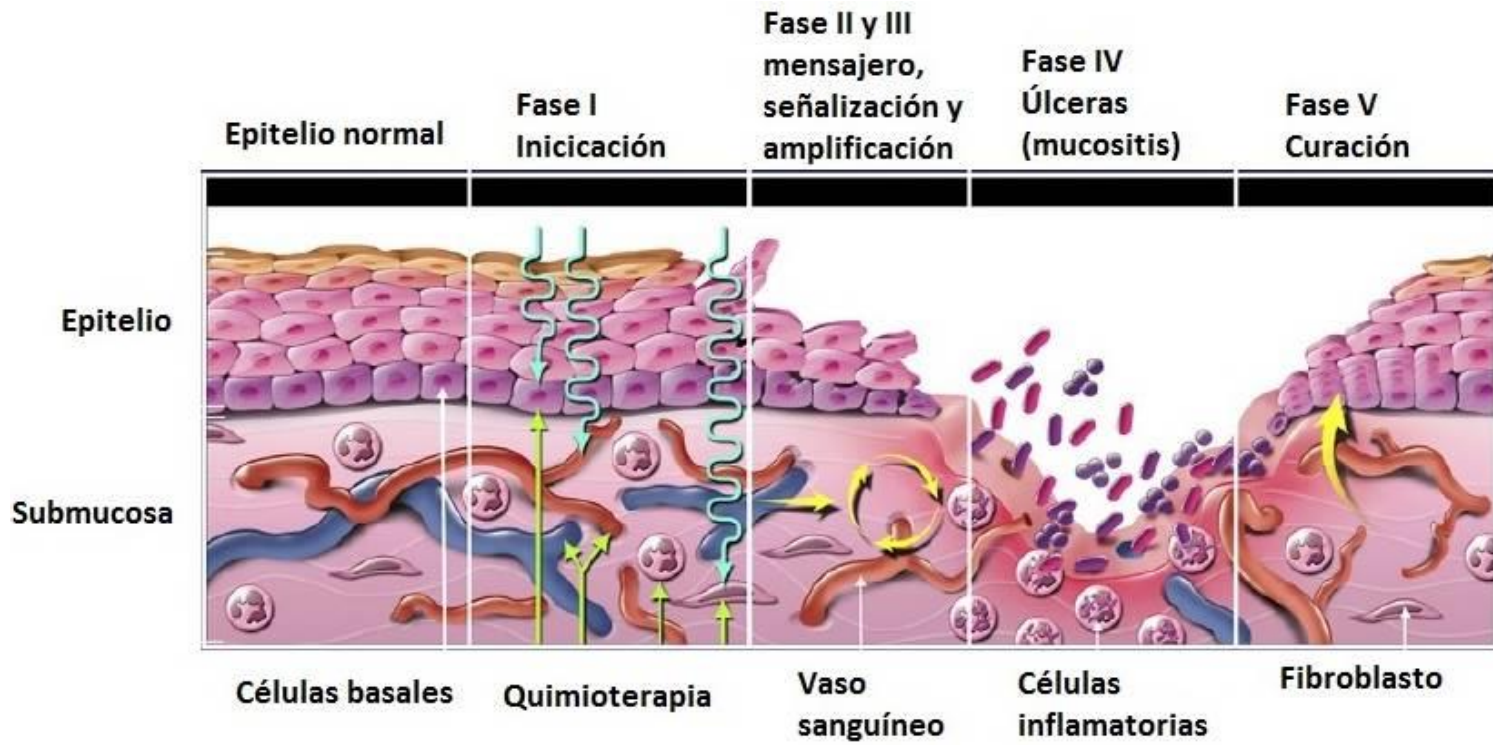


Fig. 10. Cinco fases de la patogénesis de la mucositis oral.¹⁵

5.2 Diagnóstico

Inicialmente la mucositis aparece como una lesión eritematosa donde después ocurre una erosión, aparición de úlceras en la zona y una pseudo-membrana fibrinosa blanca dentro de las primeras dos semanas de haber iniciado la quimioterapia. Las lesiones cicatrizan de 2 a 4 semanas después de la última dosis de quimioterapia.¹⁴ Fig. 11, 12, 13

Existe poca evidencia respecto a los factores que desencadenan el grado de mucositis. Hay estudios donde la mayoría coinciden en que existen factores de riesgo dependientes del paciente como es la higiene oral y otros factores dependientes del tratamiento que en el caso de la quimioterapia depende del medicamento que se les aplique, la dosis y duración.

Se ha postulado que hay interacción de esos factores de riesgo con influencia genética, determinando la gravedad de la mucositis, por ejemplo, estudios recientes indican que las vías asociadas con moléculas pro-inflamatorias incluyendo ciclooxygenasa-2, nuclear factor-kappa B e interleucina-6 están regulados en la mucositis oral.

5.3 Clasificación de la severidad

Existen varias escalas para clasificar a la mucositis que nos ayuda a diagnosticar el grado de severidad que presenta el paciente, pero la más utilizada por su facilidad de uso en clínica es la de la OMS ya que combina medidas subjetivas y objetivas (tabla 3), la escala utilizada por el Instituto Nacional de Cáncer incluye la medición subjetiva y objetiva separadas (tabla 4).¹⁴

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

Tabla 3. Escala de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para medir la severidad de la mucositis oral.

ESCALA OMS PARA LA MUCOSITIS ORAL
Grado 0 = Sin mucositis oral.
Grado 1 = Presencia de eritema y dolor.
Grado 2 = Presencia de eritema y úlceras, los pacientes pueden comer cosas sólidas.
Grado 3 = Presencia de úlceras, los pacientes requieren dieta líquida debido al dolor que provoca la mucositis.
Grado 4 = Presencia de úlceras, no es posible la ingesta de alimentos (debido a la mucositis).

Tabla 4. Escala del Instituto Nacional de Cáncer que separa la medición subjetiva de la objetiva para la mucositis oral.

CRITERIOS COMÚNES DE LA TERMINOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER PARA EVENTOS ADVERSOS
Mucositis oral (examinación clínica)
Grado 1 = Mucosa eritematosa.
Grado 2 = Úlceras irregulares o pseudomembranas.
Grado 3 = Úlceras confluentes o pseudomembranas; sangrado con trauma menor.
Grado 4 = Necrosis del tejido; sangrado espontáneo significativo; consecuencias que amenazan la vida.
Grado 5 = Muerte.
Mucositis Oral (funcional/ sintomática)
Grado 1 = Síntomas mínimos, dieta normal.
Grado 2 = Sintomática pero pueden comer e ingerir una dieta modificada.
Grado 3 = Sintomática e incapaz de alimentar o hidratar oralmente de forma adecuada.
Grado 4 = Síntomas asociados con consecuencias que amenazan la vida.
Grado 5 = Muerte.



Fig. 11. Paciente femenino de 14 años con leucemia mieloblástica aguda del Hospital ABC que presenta mucositis grado 2. Foto tomada por el Dr. Óscar Pérez del Instituto Nacional de Pediatría (INP) con autorización del paciente.



Fig. 12. Lesiones de mucositis oral en lengua.¹⁷



Fig. 13. Mucositis oral a consecuencia de la administración de metotrexato en un paciente de ocho años de edad con leucemia.¹⁸

5.4 Manifestaciones orales y manejo

Las zonas más sensibles a la quimioterapia donde se presenta la mucositis es en tejidos que tienen epitelio no queratinizado como son los carrillos, paladar blando, zona lateral y ventral de la lengua.

Para su manejo se debe considerar el control del dolor, control nutricional, higiene oral e intervenciones terapéuticas en caso de haber infección, hasta la fecha ha sido en gran medida paliativo.

El primer síntoma de la mucositis es el dolor afectando el aporte nutricional, cuidado de la boca y calidad de vida, así que es uno de los factores más importantes a controlar.¹⁴

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

Para la evaluación del dolor en el estudio de Nielsen en el 2012 utilizaron diferentes escalas dependiendo de la edad, en niños mayores de ocho años la escala de EVA (Escala Visual Analógica) (0=sin dolor y 10= el peor dolor imaginable), donde un valor inferior a 4 significa dolor leve o leve-moderado, un valor entre 4 y 6 implica la presencia de dolor moderado-grave y valor superior a 6 la presencia de un dolor muy intenso.¹⁹ Fig. 14

En niños de 6-8 años se modificó la escala de EVA con 6 caras por Wong y Baker en 1988.¹⁹ Fig. 15

Para niños menores de 5 años se utilizó la escala FLACC (expresión facial-movimiento de piernas-llanto-consuelo) creada por Merkel y Cols en 1997.¹⁹ Fig. 16

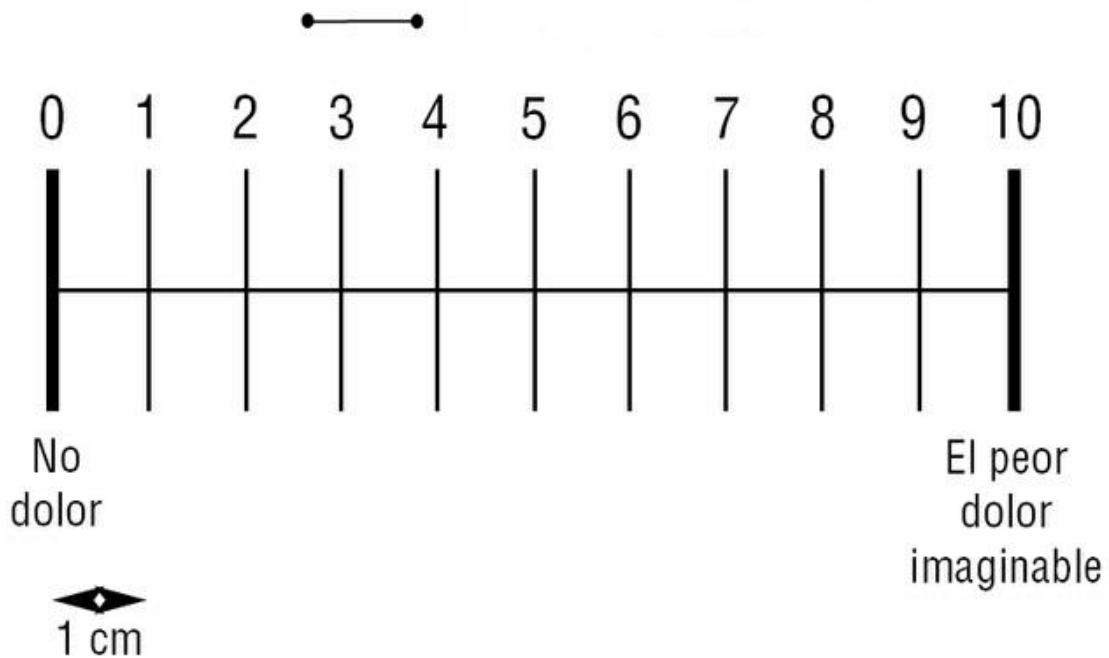


Fig. 14. EVA (escala análoga visual) para evaluar la intensidad del dolor en niños mayores de ocho años.²⁰

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

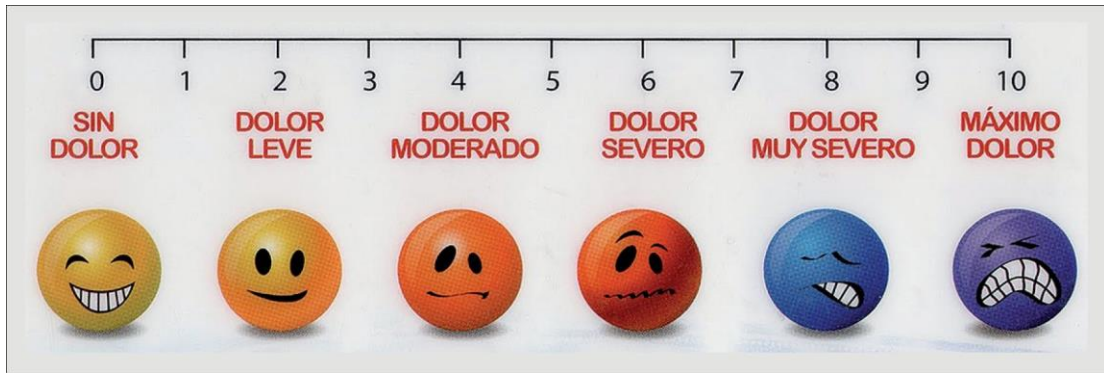


Fig. 15. EVA modificada por Wong y Baker para evaluar la intensidad del dolor en niños de 6-8 años.²⁵

Categorías	Clasificación		
	0	1	2
Cara	Ninguna expresión particular ni sonrisa, desinteresado	Mueca ocasional o frunce el ceño, reservado	Frunce el ceño frecuentemente o de manera constante, mandíbula apretada; barbilla temblorosa
Piernas	Posición normal o relajada	Intranquilas, inquietas, tensas	Da patadas, baja y sube las piernas
Actividad	Está acostado tranquilo, en una posición normal, se mueve fácilmente	Se retuerce, cambia de postura, tenso	Se arquea, está rígido, o se sacude
Llanto	No llora (ni cuando está despierto ni cuando está dormido)	Gime o lloriquea, se queja de vez en cuando	Llanto constante, chillidos o sollozos, quejas frecuentes
Capacidad para sentir alivio o consuelo	Contento, relajado	Se tranquiliza al tocarlo, arrullarlo o al hablarle. Se le puede distraer	Dificultad para consolarlo o reconfortarlo
Cada una de las cinco categorías (cara, piernas, actividad, llanto y capacidad para sentir alivio) se valora en una escala del 0 al 2, que se suman para obtener un total del 0 al 10.			

Fig. 16. Escala FLACC para evaluar la intensidad del dolor en niños menores de 5 años, la puntuación es: 1-3:leve, 4-6:moderado, 7-10:severo.²¹

De acuerdo al estudio de Nielsen antes ya mencionado sobre el tratamiento con morfina tópica, disminuye un 33% la escala del dolor en niños con mucositis oral sin causar efectos secundarios sistémicos, recordando que los opioides tópicos producen analgesia por enlace entre sus receptores en las terminaciones periféricas de las neuronas sensitivas. Utilizaron una solución de morfina que contiene clorhidrato 1 o 2mg/ml, mantuvieron la solución en la boca por 10 segundos antes de escupir, además de tres administraciones subsecuentes con intervalos de 3 horas, la dosis inicial de morfina fue de 0.4 mg/kg que fue la dosis mínima sin absorción transmucosa, fue endulzado con xilitol y además todos los niños recibieron acetaminofén 10-15 mg/kg oral. Sin embargo el estudio fue limitado a un pequeño grupo de pacientes, así que se necesitan más estudios de control.¹⁹

Los tratamientos más recientes son enjuagues bucales con bicarbonato de sodio, cubos de hielo (crioterapia), terapia fotodinámica, miel, anestésicos tópicos que ya se mencionaron, y en casos severos requieren anestésicos sistémicos opioides.

La guía MASCC/ISOO (Asociación Multinacional para Cuidados de Apoyo en Cáncer y la Asociación Internacional de Oncología Oral) recomienda los siguientes tratamientos:

- El uso tópico de cubos de hielo (**crioterapia**) que propicia una vasoconstricción local y reduce el flujo sanguíneo, en pacientes que reciben dosis de melfalán y edatrexato durante 30 minutos.
- **Terapia láser de baja intensidad** (longitud de onda de 650 nm, potencia de 40 mW, durante el tiempo requerido para suministrar una dosis de energía de tejido de 2J / cm² para pacientes con dosis altas de quimioterapia. Incrementa la proliferación celular y síntesis proteica para después promover la reparación tisular, como efecto antiinflamatorio reduce la producción de citosinas proinflamatorias y

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

como efecto analgésico está relacionado con la producción de opioides endógenos, además de causar una reducción en las radicales libres de oxígeno y cambiar la conducción de impulsos nerviosos.

- El **fentanilo transdérmico** se usa para el dolor en pacientes que reciben quimioterapia convencional o de altas dosis.
- El uso de un **protocolo de cuidado oral estandarizado** que es otro punto importante ya que se puede prevenir o disminuir la entrada de patógenos al organismo a través de la cavidad oral recordando que queda expuesto con la presencia de úlceras, éste incluye cepillado con un cepillo suave, hilo dental, uso de enjuagues no medicados como con bicarbonato de sodio, con el inconveniente de que los enjuagues con bicarbonato de sodio dejan una sensación de quemazón y sabor desagradable, lo que complica su uso en pacientes pediátricos, además al dejar alcalinidad en la boca favorece a la reproducción de bacterias.
- La **clorhexidina** y la **bencidamina** no son recomendadas por la MASCC/ISOO porque también deja una sensación de ardor, son enjuagues que no deben ser ingeridos, lo que se dificulta con la población infantil y la bencidamina es usada para pacientes que reciben radioterapia.^{22, 23}

Existen otros tratamientos que no menciona la MASCC/ISOO debido a que los grupos de estudio son más pequeños pero que han mostrado resultados positivos, por ejemplo, en el estudio de Kobyabulut del 2016 utilizó la miel que contiene antioxidantes (tocoferol, ácido ascórbico, flavonoides, compuestos de enzima fenólica, glucosa oxidasa, catalasa, peroxidasa), es

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

antibacterial, antiviral y con efectos antiinflamatorios que promueve la epitelización y cicatrización de heridas. La cantidad de miel que le dio a los pacientes fue de 1g/kg, dividiendo la cantidad diaria en cuatro, la usaron cada seis horas por 21 días, esparciéndola en toda la boca, manteniéndola por al menos 1 minuto para después tragarla lentamente para que también pudiera estar en contacto con la mucosa faríngea. En sus resultados demuestra que la miel reduce la severidad de la mucositis después del cuarto día de seguimiento, acortando también así el tiempo de recuperación no permite el crecimiento de bacterias gracias al bajo contenido de humedad y al valor disminuido de pH (3.20-4.50). El tratamiento es seguro siempre que el niño no sea alérgico a la miel o diabético.²⁴

Otro tratamiento es la solución Filadelfia que consiste en la combinación de difenhidramida 7.5g, carboximetilcelulosa 10g, hidróxido de aluminio 210g, lidocaína viscosa al 1%, lidocaína clorhidrato 30g y agua destilada 300 ml.

La palifermina aprobada por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) se usa para disminuir la severidad y duración de la mucositis oral en pacientes que reciben trasplante de células hematopoyéticas.

Cuando el paciente tiene una higiene deficiente deja que los organismos patógenos invadan la cavidad oral y por lo tanto al organismo, uno de ellos es el herpes virus que puede tratarse con Aciclovir 400-800 mg cada 4 horas por 5 días vía oral o 5 mg/kg/8 horas por vía intravenosa (infusión lenta de una hora).

Otro microorganismo que se vuelve patógeno es Candida Albicans, su tratamiento es con nistatina, se realizan enjuagues cuatro veces al día durante varios minutos con 5cc y al final se tiene que tragar. Cuando la candidiasis es sistémica se usa anfotericina B liposomal 1-3mg/kg de peso/día por vía intravenosa durante 7 días.¹⁵

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES LEUCÉMICOS PEDIÁTRICOS

Cuando existe un posible foco bacteriano se trata con clindamicina 600mg cada 6/8hrs por vía intravenosa o metronidazol 500mg/8hrs por vía oral.

Otro problema que presentan los pacientes con quimioterapia es la xerostomía o hiposalivación y ésta a la vez incrementa el riesgo de infecciones locales y dificulta la masticación y deglución. Sus tratamientos paliativos son beber agua para aliviar la sequedad, existen productos en casos severos que incluyen la saliva artificial, también se puede masticar chicle sin azúcar para estimular el flujo salival.^{14,15}

CONCLUSIÓN

La mucositis es un proceso inflamatorio, eritematoso y con úlceras dolorosas en la mucosa oral a consecuencia del uso de quimioterápicos, afecta directamente la calidad de vida del paciente debido a que le impide tener una alimentación adecuada. En el caso de la leucemia, es una de las secuelas del tratamiento antineoplásico que afecta a niños y por ello es muy importante establecer un protocolo de atención odontológica.

Por ahora a estos pacientes se les establecen medidas preventivas para evitar infecciones oportunistas como el protocolo de cuidado oral que incluye el cepillado con un cepillo suave y uso de hilo dental, además del control del dolor con tratamientos como la miel que tiene propiedades antiinflamatorias y ayuda a la cicatrización, con opioides tópicos, fentanilo transdérmico, solución filadelfia, palifermina y terapia láser de baja intensidad, otros más como el aciclovir para niños con herpes virus, nistatina cuando el microorganismo *Candida Albicans* se vuelve patógeno y en un posible foco bacteriano con clindamicina.

Una propuesta es realizar un estudio más detallado de las células epiteliales de la mucosa oral presentes en la mucositis para conocer si existe un cambio genético por el uso de los quimioterápicos que regule la intensidad de las lesiones y saber qué paciente es más susceptible y en qué grado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grossman S, Mattson P, Carol. PORTH FISIOPATOLOGÍA. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos. 9° edición. 2014.
2. Lindhe J, P. Lang N. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 6°. 2017. 1476 p.
3. Brusco HA, Juan Jose Lopez Costa, Fabian CL. Histología Médico Práctica. Vol. 1, Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015. 2015. 467 p.
4. Saladin K. Anatomía y Fisiología: La unidad entre forma y función. 2013. 1736 p.
5. Murshid EZ, Azizalrahman TA, AlJohar AJ. Oral mucositis in leukemic Saudi children following chemotherapy. Saudi J Dent Res [Internet]. 2017;8(1–2):79–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjdr.2016.10.004>
6. de Morais EF, Lira JA da S, Macedo RA de P, dos Santos KS, Elias CTV, Morais MLS de A. Manifestações orais decorrentes da quimioterapia em crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2014;80(1):78–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20140015>
7. Burke VP, Startzell JM. The Leukemias. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2008;20(4):597–608.
8. Quasso L, Scipioni C. Complicaciones periodontales en las leucemias en edad pediátrica. ... en Periodoncia e ... [Internet]. 2005;55–68. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852005000200002

9. Volpato LER, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MAAM. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73(4):562–8.
10. Salud E De. Fármacos antineoplásicos (y II). 2006;20(y II).
11. Rodríguez Carranza R. VADEMÉCUM ACADÉMICO DE MEDICAMENTOS [Internet]. 6°. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1552>
12. Vora A. Childhood leukaemia: An update. *Paediatr Child Heal (United Kingdom)* [Internet]. 2016;26(2):51–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2015.10.007>
13. Cheng KKF, Chang AM, Yuen MP. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: A randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer*. 2004;40(8):1208–16.
14. Lalla R V., Sonis ST, Peterson DE. Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):61–77.
15. Martín Valadés JI, Navarro Expósito F, Molina Villaverde R, Álvarez-Mon Soto M. protocolo terapéutico de la mucositis en el paciente oncológico. 2005;
16. Torres-Bugarín O, Ramos-Ibarra ML. Utilidad de la Prueba de Micronúcleos y Anormalidades Nucleares en Células Exfoliadas de Mucosa Oral en la Evaluación de Daño Genotóxico y Citotóxico. *Int J Morphol* [Internet]. 2013;31(2):650–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-95022013000200050&script=sci_arttext%5Cnhttp://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022013000200050&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Figueiredo M, Faustino D, Sabrina P, Squef R. Mucositis oral en

- pacientes pediátricos: Una revisión de literatura [Internet]. Vol. 49, Acta Odontológica Venezolana. 2011. p. 1–7. Available from:
<https://www.actaodontologica.com/ediciones/2011/4/art-22/>
18. Tiol-Carrillo A, Enzaldo-de la Cruz P. Leucemia aguda linfoblástica Pre-B. Informe de un caso y revisión de la literatura. Rev Odontológica Mex [Internet]. 2017;21(1):54–60. Available from:
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1870199X17300095>
 19. Nielsen BN, Aagaard G, Henneberg SW, Schmiegelow K, Hansen SH, Romsing J. Topical morphine for oral mucositis in children: Dose finding and absorption. J Pain Symptom Manage. 2012;44(1):117–23.
 20. Moraes M, Zunino C, Duarte V, Ponte C, Favaro V, Bentancor S, et al. Evaluación de dolor en niños hospitalizados en servicios de salud públicos y privados de Uruguay Pain assessment in children hospitalized in public and private health institutions in Uruguay. 2016;87(3):3.
 21. Notejane M. Abordaje del dolor persistente severo en un niño portador de encefalopatía crónica con trastorno cognitivo\rManaging severe persistent pain in children suffering from chronic encephalopathy with cognitive impairment. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2015;86(3):192–6. Available from:
http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492015000300005
 22. Lalla R V., Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014;120(10):1453–61.
 23. Ribeiro da Silva VC, da Motta Silveira FM, Lima GS, da Cruz MMD, Caldas Júnior A de F, Pina Godoy G. Photodynamic therapy for

- treatment of oral mucositis: Pilot study with pediatric patients undergoing chemotherapy. *Photodiagnosis Photodyn Ther* [Internet]. 2018;21(October 2017):115–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2017.11.010>
24. Kobya Bulut H, Güdücü Tüfekci F. Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A quasi-experimental study with a control group. *Complement Ther Med* [Internet]. 2016;29:132–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2016.09.018>
 25. Valdés, R., Técnicas de espectroscopía raman para el estudio de la mucosa oral https://www.researchgate.net/figure/Diagrama-ilustrativo-de-la-cavidad-oral-Se-trata-de-una-region-con-una-anatomia_fig1_316169586.
 26. Muñoz M., Ciclo celular: división y muerte de las células <https://sites.google.com/site/cursodebiologia22/unidad-3-la-celula-unidad-de-la-vida/3-5-ciclo-celular-division-y-muerte-de-las-celulas>
 27. Peña, J F., El agrandamiento gingival, cómo se produce <http://blog.diagnostum.com/category/farmacologia-clinica/>
 28. American Cancer Society, <https://www.cancer.org/es/quienes-somos/datos-sobre-la-sociedad-americana-contra-el-cancer.html>