



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

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

TESIS

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

PRESENTA:

ROSAURA IDANIA GUTIÉRREZ VARGAS

TUTORES:

DR. JAVIER PORTILLA-ROBERTSON¹

DRA. ARACELI CASTELLANOS-TOLEDO²

¹Laboratorio de Patología clínica y Experimental. División de Estudios de Posgrado,
Facultad de Odontología, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria.

² Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

MÉXICO, D. F. ENERO 2014.



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis dos grandes pilares en vida personal y profesional, mi madre Rosaura Vargas Hinojosa y mi tía Rosaura Rosas Vargas.

A mis tutores la Dra. Araceli Castellanos Toledo y al Dr. Javier Portilla Robertson por su apoyo, dedicación y esfuerzo para este proyecto.

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.

A todos mi compañeros de maestría por el apoyo mutuo para nuestros proyectos, noches de estudio y ensayos para el coloquio de investigación (Kathia, Tatiana, Reyna, Alfonso, Alonso, Sandra y Ariana).

A Javier Sierra Lara Martínez por apoyo en la recta final de esta investigación.

INDICE GENERAL

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	6
3. ANTECEDENTES.....	13
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
5. JUSTIFICACIÓN.....	23
6. OBJETIVO GENERAL.....	24
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
8. HIPÓTESIS.....	24
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
a. TIPO DE ESTUDIO.....	24
b. UNIVERSO.....	24
c. MUESTRA.....	25
d. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	25
e. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
f. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	25
g. VARIABLES.....	25
h. ASPECTOS ÉTICOS.....	28
i. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
j. RECOLECCIÓN DE DATOS.....	29
k. DIAGRAMA OPERATIVO.....	31
10. ORGANIZACIÓN.....	32
a. RECURSOS HUMANOS.....	32
b. RECURSOS MATERIALES.....	32
c. PRESUPUESTO.....	32
11. RESULTADOS.....	32
a. PRUEBA PILOTO.....	32
b. RESULTADOS DEL ESTUDIO	34
12.DISCUSIÓN.....	38
13. CONCLUSIONES.....	40
14. RECOMENDACIONES.....	41
15. BIBLIOGRAFÍA.....	42
16. ANEXOS.....	47

ÍNDICE DE TABLAS

1. PRINCIPALES TUMORES EN EDADES ESPECÍFICAS EN MÉXICO.....	8
2. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	9
3. CLASIFICACIÓN SEGÚN EL INMUNOFENOTIPO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDAS	10
4. REVISIÓN DE ESTUDIOS DE FACTORES DE RIESGO PARA MUCOSITIS ORAL EN NIÑOS	14
5. ESCALAS DE MEDICIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL.....	22
6. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	25
7. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA PRUEBA PILOTO.....	33
8. FRECUENCIA DE LESIONES ORALES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA PRUEBA PILOTO.....	33
9. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	34
10. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	34
11. INCIDENCIA ACUMULADA DE LESIONES ORALES E INFECCIONES SISTÉMICAS EN LOS NIÑOS CON LAL PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO	35
12. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MUCOSITIS GRADOS 3 O 4 VS PACIENTES CON MUCOSITIS 0,1 Y 2	36

RESUMEN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una neoplasias hematológicas donde en la cavidad bucal frecuentemente se desarrollan lesiones orales, siendo la mucositis posquimioterapia, la más frecuente, debido a falta de selectividad celular de la quimioterapia hacia células con elevada replicación como las de mucosa bucal, implicando un riesgo para infecciones locales y sistémicas. **Objetivo:** Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales (mucositis e infecciones) en niños con LAL sometidos a quimioterapia en el periodo 2012-2013. **Material y métodos:** Estudio longitudinal prospectivo en niños con LAL incluidos en régimen de quimioterapia. 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:** La muestra estuvo conformada por 17 niños (2-16 años), del total de la muestra el 71% desarrolló lesión oral; 65% mucositis oral, 29% infección bacteriana y 12% candidiasis; realizamos 24 cultivos bucales, 20 fueron positivos (dos KOH para candidiasis oral y 17 cultivos de secreciones orales y una serología para VHS). El factor de riesgo asociado a grado 3 y 4 de mucositis oral 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, $p=0.021$).

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematologic malignancies where in the oral cavity is frequently oral lesions develop, being the most common post-chemotherapy mucositis, due to the lack of cell selectivity of chemotherapy into cells with high replication as the oral mucosa, implying a risk for local and systemic infections. **Aim:** To determine the risk factors for developing oral lesions (mucositis and infections) in children with ALL in chemotherapy in the period 2012-2013. **Methods:** Prospective longitudinal study in children with ALL, included in an intensive chemotherapy regimen. Sample: All available sample during 2012-2013. Risk factors analyzed: age, gender, malnutrition, neutropenia, and oral hygiene associated to oral lesions. **Analysis:** Frequency measurements, bivariate analysis (Fisher's exact test) and relative risk of oral lesions. **Results:** The sample was composed of 17 children (2-16 years), of the total sample 71% developed oral lesion; 65% oral mucositis, 29% bacterial infection, and 12% candidiasis; 24 oral cultures were undertaken, out of which 20 tested positive (two KOH for oral candidiasis, 17 tested of oral secretions and one serology for HSV). The risk factor associated to grade 3 and 4 mucositis 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 deficient oral hygiene ≥ 4 weeks (RR 4.50, 95% CI 1.33-15.38, $p=0.021$).

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; la característica que lo define es la generación rápida de células anormales que crecen más allá de sus límites normales invadiendo zonas adyacentes al sitio de origen y diseminándose a otros órganos dando lugar a la formación de metástasis². El factor causal es multifactorial con predominio de mutaciones somáticas en 85% de los casos, mientras que en el 15% es transmitido por predisposición genética; así la proporción de neoplasias malignas en pediatría que poseen un componente hereditario, es reducida. En el momento actual existe evidencia que señala que el cáncer es el resultado de mutaciones múltiples en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células tumorales³.

En el contexto de la carcinogénesis es necesario señalar que se reconocen varios factores desencadenantes pero en la mayoría no existe una etiología bien definida, especialmente en la población pediátrica³. En la infancia, el cáncer generalmente involucra estructuras embrionarias con disturbios en la proliferación y diferenciación celular, comprometiendo con mayor frecuencia a las células del sistema hematopoyético, constituyendo padecimientos hemato-oncológicos de los cuales las leucemias se colocan en primer lugar seguidas de los linfomas, así mismo, se observa también una gran ocurrencia de tumores sólidos⁴.

La mayor proporción de enfermedades hemato-oncológicas se presentan en edades tempranas desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, situación de gran impacto en salud pública⁵, pero entre los cuatro a cinco años existe una máxima expresión, sin embargo existen padecimientos que tienen mayor incidencia en la etapa del lactante, como son el Retinoblastoma, el Neuroblastoma y la Histiocitosis, esta última, a pesar de que no está bien definido de que se trate de un padecimiento maligno, si tiene un origen reactivo, neoplásico, inmunitario e infeccioso, y a la vez existen otros que predominan en la adolescencia, como el Osteosarcoma y el Sarcoma de Ewing; entre los grupos etarios

intermedios, los tumores más frecuentes son los linfomas, las leucemias, el tumor de Wilms y los tumores del sistema nervioso central, entre otros⁶.

A nivel mundial el cáncer es la principal causa de mortalidad, se le atribuyen 7.9 millones de defunciones ocurridas en 2007; la OMS informa que existen alrededor de 10 millones de casos nuevos por año, incluyendo la población por debajo de los 18 años de edad⁷. En México el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias malignas, originando una alta tasa de mortalidad; la Secretaria de Salud, en 1996 informo que es la segunda causa de muerte entre los 5 y 14 años, y entre el primer y cuarto año de edad es la sexta causa de mortalidad con una tasa de 8 por 100 000 habitantes/año^{3, 8,9}.

La tasa señalada por organismos nacionales marca que el cáncer entre los 4 y 15 años tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón/año; el número informado en los Estados Unidos en 1999 fue de 12400 casos/año en menores de 19 años, (~ 8700 casos entre los 0 y 14 años, y ~ 3700 entre los 9 y 14 años), en México la incidencia fue de 9600 casos/año; en cuanto al género la incidencia fue 1/300casos en niños y 1/333 en niñas^{10, 11}.

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 23.6%¹⁰, para el grupo de 15 a 19 años es significativamente diferente en donde el linfoma de Hodgkin es más frecuente con 16.4%, los tumores de células germinales 12.8%, linfomas no Hodgkin el 8.2%, el Osteosarcoma 4% y el sarcoma de Ewing el 2.4%, mientras que la leucemia aguda linfoblástica representa el 5.8% de los casos en esta edad¹⁰ (tabla 1). Durante el año 2002 en México, las leucemias fueron la segunda causa de muerte en niños de 5 a 14 años de edad; el registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas reporto en el 2010 una incidencia anual de leucemias agudas (LA) en la población general de 2/100,000 habitantes/ año; para la LAL es de 1.3 /100,000 habitantes/año, con una tasa de 2.71 por 100,000 habitantes^{11,12}.

Tabla 1. Principales tumores en edades específicas en México (Tomada de Rivera Luna R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. Editores de textos Mexicanos, S.A de C.V 2009).

ORDEN DE FRECUENCIA	DE	< 1 (AÑO)	1 – 12 (AÑOS)	13- 18 (AÑOS)
1º		LAL	LAL	Linfomas
2º		SNC	SNC	SNC
3º		Retino	Linfomas	T. óseos
4º		Tumor de Wilms	Wims	LA
(DGE/SS, 2001) (LA: Leucemia aguda, SNC: Tumores del sistema nervioso central; Retino: Retinoblastoma; T. Óseos: Tumores óseos malignos)				

Las LA son un grupo heterogéneo de enfermedades, que surgen a partir de la proliferación clonal maligna de una célula inmadura de la serie hematopoyética, como las células linfoides o mieloides inmaduras. La leucemia es el cáncer infantil más común y la causa más común de muerte relacionada con la enfermedad en la infancia^{3,13}. Se desconoce la base molecular de la transformación leucémica, pero se piensa que en muchos casos un solo progenitor leucémico con capacidad de autorrenovación indefinida sufre una transformación maligna por una mutación somática espontánea o inducida por agentes radioactivos, químicos, infecciosos (virales), y dan origen a precursores poco diferenciados (blastos) que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelven una célula predominante en la médula ósea³.

Las LA se dividen en linfoblásticas (LAL) y no linfoblásticas; las LAL se caracteriza por la proliferación incontrolada de progenitores linfoides en la médula ósea, con la consiguiente acumulación de linfoblastos malignos en la médula ósea y en la sangre periférica¹³. Tradicionalmente las LAL se clasificaban de acuerdo a la citomorfología Franco-Américo-Británica (FAB), pero desde hace más de dos décadas, la clasificación del inmunofenotipo constituye la base actual para determinar su estirpe celular. La clasificación de acuerdo a su morfología celular (FAB) clasifica a la LAL como L1, L2 y

L3 en base a las características morfológicas de la célula leucémica (tabla 2), entre el 70 y 85 % de los pacientes pediátricos cursan con LLA L1; este sistema clínicamente no es muy importante, ya que no ayuda a planificar el tratamiento^{10,14}.

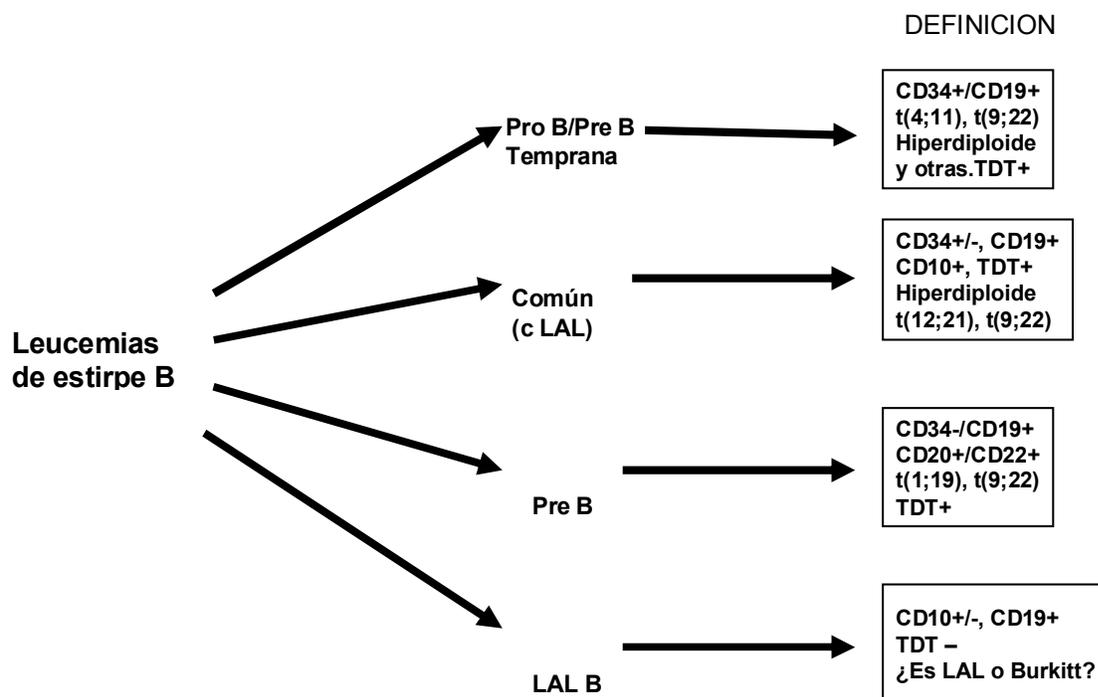
Tabla 2. Clasificación de Leucemia Linfoblástica Aguda (FAB) (Tomada de Pizzo PA and Poplack DG. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011).

Características morfológicas	L1	L2	L3
Tamaño celular	Predominantemente pequeñas	Grandes heterogéneas y	Grandes y homogéneas
Cromatina nuclear	Homogénea	Variable, heterogénea	Homogénea y finamente dispersa
Forma del núcleo	Regular, indentado	Irregular, hendido y frecuentemente indentado	Regular, de oval a redondo
Nucléolo	No visible o pequeño y vesicular	Uno o más, grandes	Prominente, uno o mas
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable, abundante	Abundante
Basofilia del citoplasma	Poca o moderada, rara vez intensa	Variable, profunda en algunos	Muy profunda
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Prominentes

La clasificación de acuerdo a su inmunofenotipo de las células leucémicas, se basa en identificar la línea de linfocitos afectada, esto es los linfocitos T o B (tabla 3); es el criterio más importante, junto a la caracterización de las anomalías cromosómicas en predecir la respuesta al tratamiento (figs. 1 y 2). Los niños con leucemia aguda de células pre B o Pre B tempranas reaccionan mejor que los que tienen leucemia de células T o de células B maduras. Las LAL "T" constituyen *per-se* un grupo de leucemias poco frecuentes (10%) que indiscutiblemente tienen un pronóstico pobre y por lo tanto su identificación es esencial ya que se encuentran dentro de las LAL de alto riesgo¹⁴.

Tabla 3. Inmunofenotipo de leucemias linfoblásticas agudas ¹⁰.

Tipo celular	Expresión de Antígenos
Linaje B	CD22 + o CD 79 ^a +
Pre-B temprana (pro-B)	CD34+/CD19 +, CD22 +, clgm -, slg -, t (4;11)+, t (9;22) hiperdiploide y otros.
Pre-B	CD34-/CD19 +/CD20+/CD22 +/ FAB L1/L2
Pre-B transicional	CD19 +, CD22 +, clgm +, slg +
B madura	CD19 +, CD22 +, clgm +, slg +, slg k + o slg l +
Linaje T	CD7 +, CD2 +, CD5 +, CD1a +, CD3 +

**Figura 1.** Clasificación de leucemia aguda linfoblástica de linaje B (Tomado de Rivera Luna R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. Editores de textos Mexicanos, S.A de C.V 2009).

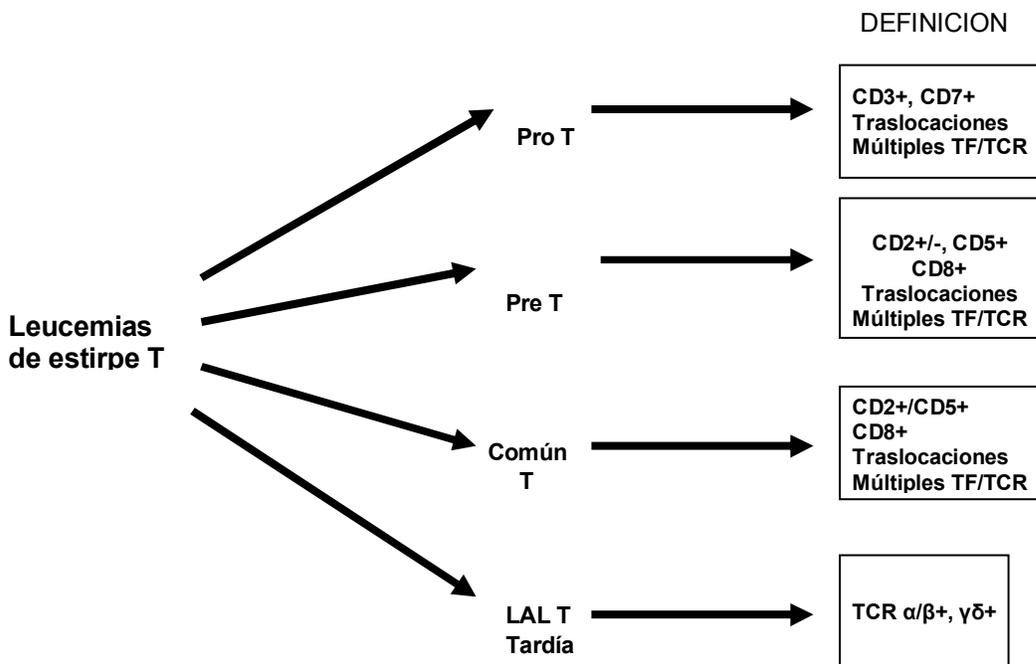


Figura 2. Clasificación de leucemia aguda linfoblástica de linaje T (Tomado de Rivera Luna R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. Editores de textos Mexicanos, S.A de C.V 2009).

Las manifestaciones clínicas de la leucemia al diagnóstico y, consecuentemente, los sitios de infiltración pueden ser variados y estar en relación con la edad del paciente, el género (infiltración testicular), la carga leucocitaria (mayor afección al retículo endotelial y sistema nervioso central), al inmunofenotipo (comúnmente el inmunofenotipo B) (fig. 3); este último condiciona gran infiltración a hígado, bazo, y ganglios linfáticos. El inmunofenotipo T, además de presentarse por lo general en varones de más de 10 años de edad, se acompaña de grandes adenopatías de mediastino anterior y superior, por lo común con síndrome de compresión de vena cava superior, en ellos se puede observar una gran carga leucocitaria con leucocitos en sangre periférica superior a $100\ 000/\text{mm}^3$, además llega a desarrollar un síndrome de lisis tumoral con manifestación de insuficiencia renal aguda¹⁵.

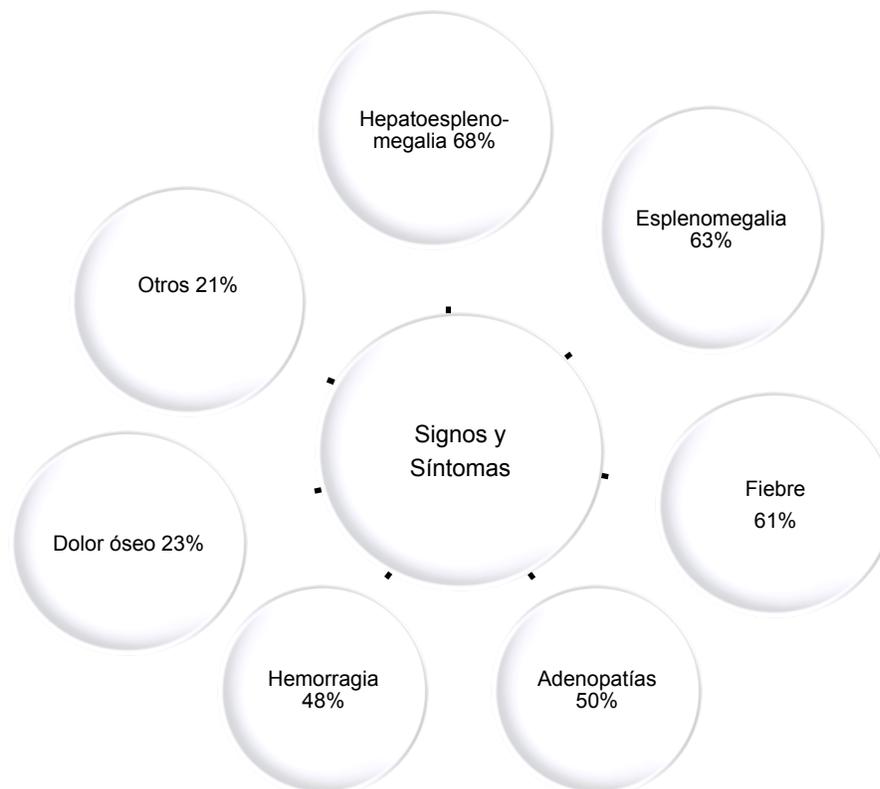


Figura 3. Frecuencia de las manifestaciones clínicas más comunes de LAL (Tomado de Rivera Luna R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. Editores de textos Mexicanos, S.A de C.V 2009).

Los regímenes de tratamiento actuales van a variar de acuerdo al inmunofenotipo y los resultados se ven reflejados en aproximadamente el 80% de supervivencia general en niños con LLA. En particular, los efectos secundarios a largo plazo son de gran interés en oncología pediátrica, ya que estos pacientes son tratados a muy temprana edad y permanecen muchos años en tratamiento¹³.

Las diferentes pautas de tratamiento que reciben los pacientes hemato-oncológicos son a base de quimioterapia asociada en algunas ocasiones a radioterapia, cirugía oncológica y trasplante de células hematopoyéticas, actualmente poliquimioterapia para buscar un efecto sinérgico de los fármacos y disminución de los efectos adversos^{16,17}, controlar el crecimiento, replicación y destruir células malignas en diferentes fases del ciclo celular, pero la falta de selectividad de estos, hacen que actúen de manera indiscriminada sobre células normales produciendo efectos tóxicos en las células que se

caracterizan por su alta tasa de replicación como lo son las células hematopoyéticas, los folículos pilosos y las de los epitelios¹⁸, alterando su capacidad de renovación y causando efectos secundarios que varían en función de la intensidad y vías de administración, los cuales afectarán diversos sistemas del organismo^{19,20,21,22}.

ANTECEDENTES

En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral, que pueden ser manifestaciones primarias de la enfermedad o bien secundarias a los diferentes tratamientos a los que son sometidos los pacientes; las complicaciones orales relacionadas con la quimioterapia son debidas a múltiples factores²³, destacando la lesión letal y subletal de los tejidos orales, la deficiencia inmunitaria y la interferencia con el proceso normal de curación^{17, 23}. El daño directo de la quimioterapia hacia los tejidos orales, resultado de la terapia citotóxica para el cáncer en la mitosis de la proliferación del epitelio basal oral, también llamada estomatotoxicidad, lo que inhabilita la limitación local de enfermedades orales menores durante la mielosupresión de los pacientes^{16, 24, 25,26}.

Algunos autores denominan a las alteraciones de la mucosa oral estomatitis, pues el término mucositis puede hacer referencia a cualquier membrana mucosa del organismo; no obstante, existe un acuerdo en la literatura internacional para denominar como mucositis oral a las alteraciones que los tratamientos oncológicos provocan en ella²⁷. El término, surgió a finales de los años 80 para definir la inflamación en la cavidad oral inducida por la quimioterapia y la radioterapia, pues esta inflamación, representa una entidad distinta a la estomatitis²³, el termino Mucositis oral es usado para describir el proceso inflamatorio de la mucosa oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia mientras que la estomatitis generalmente se refiere a cualquier inflamación de los tejidos orales^{28, 28,29}.

La mucositis es una reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea a los fármacos quimioterápicos, afectando una o más partes del tracto digestivo, desde la boca hasta el

ano, ya que tienen el mismo origen embriológico^{22,30}; se manifiesta como eritema y edema en la mucosa hasta formar úlceras orales con hemorragia secundaria e intenso dolor³¹; se desarrolla a causa de la ruptura de las cadenas de ADN que conducen a la muerte celular³², precedida por una serie de eventos biológicos como la destrucción de queratinocitos basales que no realizan su recambio²¹, existe además una atrofia del tejido escamoso epitelial, por la destrucción de las células madre en la capa basal del epitelio con ligero infiltrado inflamatorio en el área basal y evidencia morfológica de daño endotelial, apoptosis de fibroblastos y cambios degenerativos en el tejido conectivo y endotelio en la submucosa³², en un alto porcentaje hay un exudado de fibrina hacia la superficie ulcerada formando pseudomembranas que pueden persistir entre 1-2 semanas, periodo de susceptibilidad a bacteremia y sepsis; existe ruptura del colágeno y pérdida de continuidad de las mucosas, como consecuencia del adelgazamiento del epitelio^{10,20,29,33}; la mucositis acontece después de 7 a 10 días del inicio de la quimioterapia, cerca del momento más bajo del conteo de neutrófilos llamado fase nadir, donde la mucosa labial y bucal, lengua, piso de boca y paladar blando son más afectados que los tejidos más queratinizados como el paladar duro y la encía, pudiendo deberse a una mayor tasa de renovación de las células epiteliales^{19,25,29}; esta sintomatología impide la alimentación por vía oral necesitando la administración de derivados opiáceos intravenosos, ya que se ven limitadas funciones bucales como hablar y deglutir, alterando la calidad de vida del paciente^{16, 31}.

La mucositis es un proceso biológico de cuatro fases mediadas por citocinas y factores de crecimiento^{20,28}. Figura 4.

1. Fase inflamatoria vascular: Causada por la liberación de citocinas inflamatorias (por ejemplo, la interleucina 1 [IL - 1] en los tejidos conectivos) del epitelio y tejido conjuntivo produciendo un aumento de la vascularidad subepitelial.
2. Fase epitelial: Se caracteriza por una reducción de la renovación epitelial que resulta en la atrofia, debido a los agentes citotóxicos que actúan en la fase S del ciclo celular.

3. Fase ulcerativa/microbiológica: Debido a la ruptura de barreras mucosas, es la fase más sintomática y compleja, debido al alto riesgo de infección. La colonización de bacterias penetran en la submucosa, se activan los macrófagos, se producen citocinas y factores angiogénicos en la submucosa secundario a la ruptura de las barreras mucosas.

4. Fase curativa: Depende de la renovación de las células de proliferación y diferenciación. Las células epiteliales migran debajo de la pseudomembrana superficial para formar una superficie de la herida intacta, este evento es seguido por la continua proliferación hasta que el espesor de la mucosa vuelve a la normalidad.

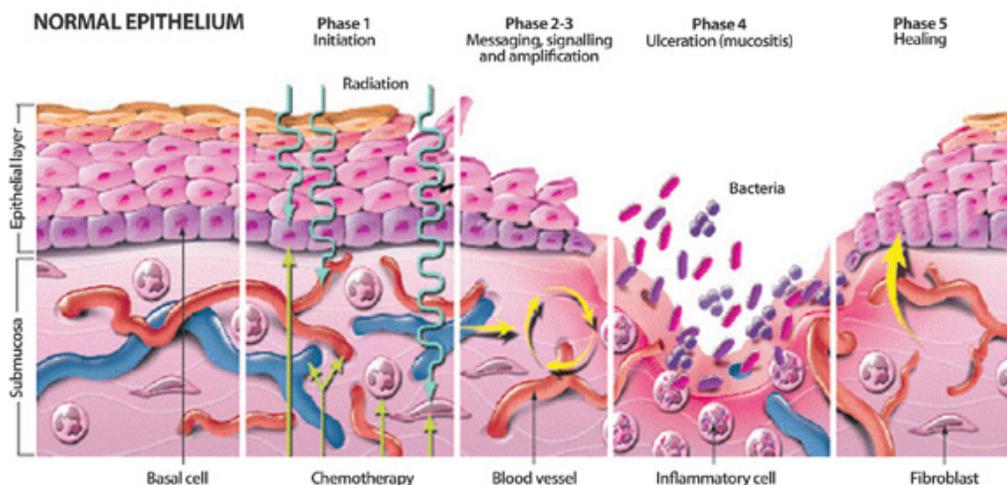


Fig. 4. Modelo patobiológico de las cinco fases de la mucositis oral. (Tomado de Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. J Support Oncol 2004; 2:21–36).

El daño directo de la quimioterapia hacia los tejidos orales, se debe a la toxicidad regional y sistémica que forma parte de la fase ulcerativa / microbiológica; en esta fase debido al compromiso inmunológico y la neutropenia resultante de la mielosupresión, hacen que la cavidad oral del paciente con mucositis se torne en un ambiente propicio para colonización y proliferación de microorganismos oportunistas y patógenos capaces

de promover infecciones oportunistas entre ellas, las infecciones fúngicas, principalmente la Candidiasis, que representan aproximadamente 50% de las infecciones orales en pacientes inmunológicamente comprometidos, principalmente la de tipo pseudomembranosa^{4,34}; son frecuentes infecciones del grupo herpes virus, como el virus herpes simple, varicela zoster, Epstein Barr y citomegalovirus e infecciones bacterianas que colocan al paciente en riesgo de septicemia y diseminación sistémica, constituyendo así una de las complicaciones más graves, aumentando la morbilidad y mortalidad del paciente^{16,17,20,25}. Algunos autores, señalan que más de un 25% de los eventos de sepsis en los pacientes oncológicos, podrían tener su origen en la cavidad bucal¹⁹ y su resolución es paralela a la recuperación hematológica³⁵.

Los fármacos que son causa más frecuente de mucositis son los del grupo de antimetabolitos que actúan en diferentes fases del ciclo celular como el metotrexate, 5-fluorouracilo, citarabina, adriamicina, 6 mercaptopurina y otros grupos como melfalán, busulfán, ciclofosfamida, etoposido, doxorubicina, arabinosido de citosina, e ifosfamida que contribuyen al daño tisular en altas dosis^{20,24,30,35}. El metotrexato y etoposido se secretan por saliva, lo que hace que su toxicidad oral aumente³⁶.

Aunque no todos los pacientes tratados con quimioterapia desarrollan mucositis, no es posible predecirla basándonos en las clases de fármacos administrados²⁹, es por esto que algunos autores han descrito la asociación de mucositis con factores de riesgo que pueden incrementar su desarrollo^{19,20,24,37,38,39,40,41,42} (tabla 4).

Tabla 4. Revisión de estudios de factores de riesgo para mucositis oral en niños (Fuente directa).

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA	EVALUACIÓN Y FACTORES DE RIESGO	RESULTADOS
Cheng KK et al. 2011 ²⁴	Cohorte prospectiva, muestra por conveniencia: Estudio multicentrico en 140 pacientes de	Evaluaciones todos los días hasta el día 14 después de quimioterapia con auto informe de boca y dolor de garganta y mucositis oral.	140 pacientes, 11.76 ± 3.3 años, 63% varones y 78 (56%) neoplasias hematológicas. 57 pacientes presentaron mucositis (41%, IC95%, 32.6-48,8%) de estos 32 (23%, IC

	6-18 años. Criterios de inclusión: Enfermedades hematológicas y tumores sólidos en quimioterapia (Etoposido, Metrotexate, Citarabina o Adriamicina), seguimiento durante las fases de inducción o consolidación 2007 a 2009.	FACTORES DE RIESGO 1. Edad 2. Género 3. Diagnóstico de cáncer 4. Historia pasada de mucositis 5. Nivel de ansiedad 6. Tratamiento 7. Conteo de Neutrófilos 8. Valor de creatinina 9. Toxicidad hepática 10. Toxicidad renal 11. Náusea y vómito 12. Higiene oral 13. Uso de factor de crecimiento	95%, 15.9-29.8%) presentaron mucositis no grave y 25 (18%, IC 95%, 11.5-24.2%) mucositis 3-4 (grave). Tiempo medio de aparición 4.7 ± 2.7 días, duración media 6.3 ± 4 días. En el análisis de regresión logística multivariado. pacientes con y sin mucositis fueron similares en edad, sexo, cuidado oral, función renal, náuseas y vómitos y uso de factor de crecimiento no tuvo significancia estadística (p=0.25). Mucositis, asociada con neutropenia, citotoxicidad indirecta, mucositis previa y nivel de ansiedad controlando por quimioterapia (p<0.01).
Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. 2011 ³⁷ .	Cohorte prospectiva. Hospital Pediátrico Hemato - oncológico 970 pacientes <16 años consecutivos que reciben quimioterapia por tumores sólidos y enfermedades hematológicas entre enero del 2001 y diciembre del 2006.	Mucositis severa (OMS) relacionada con altas concentraciones de metrotexate. FACTORES DE RIESGO 1. Género 2. Edad 3. Estado nutricional 4. Ambiente microbiano oral 5. Función salival 6. Metrotexate en plasma 7. Bajo peso 8. Neutropenia 9. Pre existente condición oral 10. Grado de higiene oral 11. Alteración renal y hepática en quimioterapia (incremento severidad de la Mucositis). 12. Predisposición genética.	RESULTADOS Los padecimientos hematológicos presentaron más mucositis oral que tumores sólidos. Con prueba exacta de Fisher, existió relación entre neutropenia y mucositis. No existió relación entre mucositis, sexo, edad y superficie corporal. Todos los quimioterápicos estuvieron asociados con mucositis. La leucemia aguda mieloide presento alta incidencia de mucositis. La severidad de mucositis fue relacionada con la predisposición genética.
Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, et al. 2008 ³⁸ .	Cohorte prospectiva, muestra por conveniencia: Niños <15 años en quimioterapia con LAL en protocolo MCO-841, seguimiento en la	Análisis de lesiones por medio de frotis en la base de la lesión y toma de hemocultivos, serología y EGO para: 1. Hongos 2. Bacterias	RESULTADOS 70 pacientes. Mediana de 4.25 años (6 meses - 15 años). 41 episodios de mucositis en inducción, 39 episodios en intensificación y 20 en mantenimiento.

	<p>etapa de inducción, intensificación y 18 meses mantenimiento.</p> <p>n = 70 pacientes que presentaron 100 episodios de Mucositis Oral entre 2003 a 2004; 41, 39 y 20 episodios de mucositis oral durante las fases de inducción, intensificación y mantenimiento de la quimioterapia, respectivamente.</p>	<p>3. HSV</p> <p>FACTORES DE RIESGO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Género 2.Grado de neutropenia 3.Neutropenia prolongada 5.Antibióticos previos 6.Uso de esteroide 7.Fiebre 8.Microorganismos Orales Bacterias/Fúngicos/Virales 9.Sepsis - Bacteriana / Fúngica 10.Hifas fúngicas en orina 11.Conmorbididades Neumonía /Shock /Diarrea 12.Virus Herpes simple 	<p>37% mucositis grado I, 30% grado II, 23% grado III y 10% grado IV.</p> <p>Shock séptico con tendencia a mucositis grave, 6 de origen fúngico y 14 de origen bacteriano ($p = 0.07$).</p> <p>39 organismos (hongos) aislados de cavidad oral en 38 episodios de infecciones fúngicas.</p> <p>Alta asociación de colonización fúngica oral con uso de esteroides ($p = 0.07$) y presencia de hifas fúngicas en orina ($p = 0.06$).</p> <p>3 fallecimientos: 2 por <i>Cándida tropicalis</i> y uno por <i>Aspergillus niger</i>, ningún caso cultivado de septicemia demostró fuente oral.</p> <p>Elevación de anticuerpos HSV (>1.8) en 16 pacientes, 7 (44%) de estos desarrollaron úlceras orales. Un paciente con VHS-1 aislado en cultivo oral.</p>
<p>Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, et al. 2008³⁹.</p>	<p>Estudio de casos y controles:</p> <p>51 casos vs 51 controles durante 2000 al 2005, en pacientes de 1-18 años de edad pareados por edad, tipo de cáncer y quimioterapia (protocolo contra malignidades hematológicas o tumor solido).</p> <p>Seguimiento desde inducción hasta día 21 de quimioterapia.</p> <p>Caso: Niño con mucositis oral \geq grado 2 (OMS) durante 1-21 días después de quimioterapia</p>	<p>Mucositis Oral con respecto a los factores de riesgo en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica, Leucemia Aguda Mieloide, Osteosarcoma, Neuroblastoma, Sarcoma Ewing y Rabdmiosarcoma</p> <p>FACTORES DE RIESGO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sexo 2.Índice de Masa Corporal antes de la quimioterapia 3. Peso 4. Altura 5.Problemas preexistentes dentales 6.Uso de suplementos multivitamínicos 7. Factores de crecimiento 8. Recuento absoluto de neutrófilos 9.Pico de transaminasa 10.Valores de creatinina 	<p>RESULTADOS</p> <p>102 niños, media de edad 7.6 ± 5.2 años, 64% varones.</p> <p>El 82% presentaron enfermedades hematológicas y 18% tumores sólidos.</p> <p>En el modelo multivariado, el peso corporal bajo ($p= 0.013$), el valor más bajo de neutrófilos ($p=0.0025$) y un mayor pico de creatinina ($p=0,025$) se asociaron significativamente con un mayor riesgo de Mucositis.</p> <p>Los niños con neutropenia, elevación de creatinina sérica y peso corporal bajo antes de la quimioterapia tuvieron mayor riesgo de desarrollar mucositis oral.</p>

	Control: Niño con mucositis oral < al grado 1.	11. Nausea/Vomito	
Cheng KKF. 2008 ⁴⁰ .	<p>Estudio de casos y controles:</p> <p>28 pacientes pediátricos de 6-18 años con LAL y osteosarcoma. en quimioterapia con protocolo HKALL 97 para recién diagnosticado con riesgo estándar o intermedio o protocolo en casa para osteosarcoma y recepción de 1° ciclo de quimioterapia por IV de metotrexate (12.5 g/m²) del 2000 al 2001.</p>	<p>Asociación de metotrexate (MTX) en plasma a las 42 y 66 hrs con recuento absoluto de neutrófilos (RAN), disfunción hepática (transaminasas), náusea/vómito y mucositis oral (MO) en niños con LAL y osteosarcoma.</p> <p>11 niños con grado > 2 de MO durante 1-14 días desde inicio de metotrexate (caso) comparados con 17 niños controles con la misma edad, diagnóstico y dosis de metotrexate y mucositis oral < 2.</p> <p>FACTORES DE RIESGO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentración de metotrexate en plasma 2. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) 3. Disfunción hepática 4. Náusea/vómito 5. Mucositis Oral 	<p>RESULTADOS</p> <p>Niños con MTX^{42 horas} ≥ 1.0 Mmol/l tenían un OR de 4.3 (IC 95% 0.6-29.2) de desarrollar mucositis oral en comparación con niños con MTX^{42 horas} <1.0 Mmol/l.</p> <p>Niños con MTX^{66 horas} ≥ 0.2 Mmol/l tenían un OR de 8.2 (IC 95% 1.4-47) de desarrollar MO en comparación con niños que tenían MTX^{66 horas} <0.2 Mmol/l.</p> <p>Niños con RAN ≤ 1,0 x 10⁹/l tenían un OR de 1.2 (IC 95% 0.3-5.5) de desarrollar MO en comparación con niños con RAN > 1.0 x 10⁹/l.</p> <p>Niños con náuseas / vómitos (OMS) grado <2 tenía un OR=8.7 (IC 95% 1.5-49.2) de desarrollar MO en comparación con niños que tenían grado ≥ 2 náuseas/ vómito.</p> <p>MO se asocia con MTX^{66 horas} y el nivel de las náuseas / vómitos grado < 2.</p>
Figliolia SLC, Oliveira DT, Pereira MC, et al. 2008 ⁴¹ .	<p>Estudio Retrospectivo:</p> <p>169 pacientes (5 meses a 18 años) con LAL en quimioterapia ALL-BFM-95, BCLSG-93 (Brazilian Childhood Leukaemia Study Group), BCLSG-99 y ALL-BFM 02, en Brasil (1994- 2005)</p>	<p>FACTORES DE RIESGO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sexo 2. Edad 3. Alto recuento de leucocitos al diagnóstico 4. Quimioterapia 5. Diagnóstico 6. Duración del cáncer 7. Grupo de riesgo 8. Enfermedad sistémica simultánea. 9. Eventos adversos (recurrencia, perdió en el seguimiento y muerte), asociados con mucositis. 	<p>RESULTADOS</p> <p>De 169 pacientes, el 46% presento mucositis oral.</p> <p>Edad, sexo y recuento leucocitario no se correlacionaron con mucositis oral (X²).</p> <p>Análisis multivariado: Existió un mayor riesgo para mucositis oral (p=0.009) en pacientes con ALL-BFM-95.</p>
Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, et al. 2007 ⁴² .	<p>Ensayo clínico aleatorizado:</p> <p>Aplicación de láser de baja energía en</p>	<p>Aplicación de láser de baja energía por 5 días después de la quimioterapia para la prevención o reducción de la</p>	<p>RESULTADOS</p> <p>70 pacientes: 65% hombres, 58% con leucemia o linfoma, 42% con tumores sólidos. Edad 8.7±4.3 años, 29 pacientes con</p>

	62 pacientes de 3 a 18 años de edad con leucemia o linfoma y tumores sólidos en quimioterapia o trasplante de células madre hematopoyéticas entre 2003-2005.	<p>severidad de mucositis oral.</p> <p>FACTORES DE RIESGO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad 2. Género 3. Enfermedad: tumor sólido, linfoma y leucemia 4. Quimioterapia 5. Higiene Oral 6. Estado nutricional 7. Salud bucal 	<p>láser (casos) y 31 controles.</p> <p>La evaluación del grado de mucositis por un examinador cegado.</p> <p>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.</p>
Fadda G et al. 2006 ¹⁹ .	<p>Estudio de casos y controles:</p> <p>Tamaño de muestra (programa PIGAS) 337 niños edad entre 1-15 años, con un periodo de reclutamiento de 1992-2003.</p> <p>Cinco grupos de tumores: Cerebrales (n=97, 28,8%), germinales (n=100, 29,7% incluyendo neuroblastoma, neuroblastoma y retinoblastoma), sarcoma (n=104, 30,9% incluyendo el osteosarcoma, sarcoma de Ewing sarcoma y rabdomiosarcoma), tumores Hodgkin (n=20, 5,9% incluyendo la enfermedad de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin) y otros (n=12, 3,6%), estos se dividieron en 3 grupos según la quimioterapia: Melfalan, busulfan y protocolo alquilante.</p>	<p>FACTORES DE RIESGO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Polimorfismo genético 2. Género 3. Índice de Masa Corporal 4. Condición oral preexistente 5. Alteraciones en la saliva 	<p>RESULTADOS</p> <p>241 pacientes con mucositis oral (caso) y 96 sin mucositis (control). 213 hombres, media de edad 7.6 años.</p> <p>El género y la edad no fueron identificados como factor de riesgo.</p> <p>La anorexia estaba frecuentemente en pacientes con mucositis, n=241 ($\chi^2=68,01$, p<0.001)</p> <p>Los tres regímenes de quimioterapia fueron asociados con mucositis oral ($\chi^2=22.42$, p<0.01).</p> <p>Los pacientes tratados con busulfán tuvieron alta prevalencia de mucositis (153 sujetos, 63,5%) y se asoció directamente con el estado del caso, (OR=2.1, IC 95%1.3-3.0).</p> <p>Las infecciones bacterianas se observaron en el 97,8% en el grupo 1 (mucositis oral) y el 81.3% en el grupo 2 ($\chi^2=29.93$, p<0.01). Infecciones bacterianas y tumores germinales relacionadas con mucositis oral tuvieron un de OR 1.4 y 1.8 (IC 95% 1.2-1.7 Y 1.1- 2.5) respectivamente.</p>

Algunos autores describen a la edad como un factor de riesgo, ya que los pacientes más jóvenes tienen una tasa de mitosis epitelial más rápida²⁰ y presencia de más receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio del paciente^{23,43,44}. El tipo de neoplasia hematológica, como las leucemias tienen mayor riesgo de presentar mucositis oral que los tumores sólidos, debido al tipo de terapia oncológica; la condición oral pre tratamiento como otro factor de riesgo a desarrollar mucositis también es considerado por diversos autores, ya que la pobre salud oral o una enfermedad periodontal pre-existente presentan aun mayor riesgo^{20, 24}.

Otros factores de riesgo para una mayor incidencia y aparición temprana de mucositis oral fueron: Historia previa de mucositis, desnutrición y neutropenia grave, el factor más importante, ya que hay mayor riesgo de colonización microbiana e infecciones fúngicas, además de un aumento de citocinas pro-inflamatorias en la mucosa oral, lo que agrava el grado de mucositis oral^{24,45}. Diversos autores mencionan como un factor de riesgo adicional al polimorfismo genético (ya que se ven involucrados genes de transcripción y genes asociados con funciones citoprotectoras), el cual aún se encuentra en estudio^{19,27,30}; la acumulación de estos factores hace que el 85% de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico con dosis intensas de quimioterápicos mucotóxicos, desarrollen complicaciones en la cavidad oral, aunque en otros pacientes no exista ningún efecto en ella, recibiendo el mismo régimen de quimioterapia^{24,27}.

De la gran variedad de sistemas de medición de la mucositis oral que se consideran válidos, la escala propuesta por la OMS se clasifica dentro de las escalas generales; esta escala combina el aspecto clínico de la mucosa (cambios y funcionalidad)²⁸, definiendo el estado de la mucositis según la severidad de las misma, estableciendo cuatro grados del 0 – 4, es la escala más fácil de utilizar debido a su sencillez^{46,47}; Otra escala frecuentemente utilizada para evaluar a la mucositis oral es la del Instituto Nacional de Salud y el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica (NCI), presentada en la actualización de los “*Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0*” (CTCAE) en la que diferencia la mucositis debida a radiación, a quimioterápicos (establece 5 grados) y la derivada del trasplante de médula ósea^{23, 30} (tabla 5).

Tabla 5. Escalas de medición de la mucositis oral.

ESCALA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
OMS	Normal	Enrojecimiento y eritema de la mucosa	Eritema Úlceras poco extensas. Puede comer sólidos	Úlceras extensas. Puede deglutir líquidos solamente	Úlceras muy extensas. La alimentación no es posible
	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4	GRADO 5
NCI Quimioterapia	Eritema de la mucosa Asintomático/síntomas leves	Úlceras irregulares o pseudomembranas Dolor moderado que no interfiere con la ingesta oral	Úlceras confluentes o pseudomembranas que sangran al mínimo trauma. Dolor severo, interviene con la ingesta oral	Tejido necrótico Sangrado espontáneo Sintomatología que tiene consecuencias para la vida	Muerte inminente relacionada con la toxicidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La etiopatogenia de las lesiones orales en el paciente pediátrico oncológico, como la mucositis oral, aún no está bien definida, su presencia varía de acuerdo al tipo de tratamiento oncológico que reciben, estado sistémico, nutricional y estado de salud bucal previo y durante el tratamiento entre muchos otros factores, presentándose entre un 18 – 20% en el primer ciclo de quimioterapia²³; el 50% de las lesiones orales requieren de intervención médica, de acuerdo a la severidad de las mismas¹⁷; en publicaciones internacionales se reporta que un 27.3% de las mucositis orales grado 3 y 4, se sobreinfectan principalmente por bacterias y son origen de infecciones sistémicas bacterianas en aproximadamente 15.2%³⁸, por lo que nos planteamos ¿Cuáles son los factores de riesgo en el desarrollo de lesiones orales en el paciente pediátrico con Leucemia aguda linfoblástica bajo quimioterapia?

JUSTIFICACIÓN

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

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

OBJETIVO GENERAL

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

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar si la edad y el género del paciente pediátrico con LAL en quimioterapia se asocian con la presencia de lesiones orales (mucositis más infecciones micóticas, bacterianas y virales locales sobre agregadas).
2. Establecer si la higiene oral, representada por la presencia de placa dentobacteriana influye en el desarrollo de lesiones orales durante la quimioterapia.
3. Determinar si la desnutrición y un bajo recuento absoluto de neutrófilos se asocia con el desarrollo de lesiones orales.

HIPOTESIS

La edad, el sexo, la desnutrición, la neutropenia y la higiene oral deficiente influyen en el desarrollo de lesiones orales en pacientes pediátricos con LAL bajo quimioterapia.

MATERIAL Y METODOS

a) TIPO DE ESTUDIO: Estudio longitudinal prospectivo.

b) POBLACIÓN: Pacientes pediátricos, menores de 18 años de edad, con diagnóstico de LAL, sometidos por primera vez a quimioterapia en Servicio de Oncología Médica del INP, durante el periodo de marzo 2012–marzo 2013.

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

d) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

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

e) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

f) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

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

g) VARIABLES (tabla 6).

Tabla 6. Descripción de variables independientes y dependientes del estudio.

VARIABLES INDEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	CATEGORIAS
1. Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Tiempo de vida en años tomado de la fecha de nacimiento registrada en el expediente.	Cuantitativa Continua	
2. Género	Término biológico que denota al sexo.	Características biológicas que definen mujer y hombre; registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
5. Desnutrición	Estado patológico caracterizado por la falta de aporte adecuado de energía y/o de nutrientes acordes con las	La deficiencia proteica - calórica la medimos a través de la Prealbúmina (glicoproteína que evalúa el estado nutricional en sangre), registrada de	Cualitativa Nominal	17 - 42 mg/dl 1. Ausencia: dentro de rangos establecidos 2. Presencia: debajo de rangos establecidos

	necesidades biológicas del organismo, que producen un estado catabólico, sistémico potencialmente reversible.	los análisis de laboratorio del paciente y del registro en el expediente clínico.		
6. Neutropenia	Disminución de neutrófilos circulantes en el recuento de glóbulos blancos.	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) en Biometría Hemática del paciente registrado en hoja de laboratorio en su expediente.	Cualitativa Ordinal	0. Ausencia de neutropenia 1. Neutropenia leve: 1.000-1.500/ml 2. Neutropenia moderada: 500-1.000/ml 3. Neutropenia severa: - 500/ml
7. Higiene oral	Método mecánico y eficaz para eliminar los restos de placa dentobacteriana de la boca por medio de un cepillo dental	Cantidad de placa bacteriana en superficies dentarias, medida con índice O'leary: placa bacteriana en superficies dentarias, teñidas con un agente revelador: sumatoria de superficies dentarias teñidas / total de superficies * 100	Cualitativa nominal	1. 0 a 15%: Higiene oral buena o excelente. 2. 16 a 49%: Higiene oral regular. 3. 50 a 100%: Higiene oral deficiente. 999. No aplica (no hay dientes)
VARIABLES DEPENDIENTES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	CATEGORIAS
1. Mucositis oral	Reacción inflamatoria de la mucosa orofaríngea, a los fármacos quimioterápicos.	Escala de la OMS para mucositis oral.	Cualitativa Nominal	0. Ausencia: Grado 0: Mucosa integra 1. Grado 1: Enrojecimiento y eritema de la mucosa. 2. Grado 2: Eritema, úlceras extensas, puede deglutir sólidos. 3. Grado 3: Úlceras extensas, puede deglutir líquidos solamente. 4. Grado 4: Úlceras muy extensas, imposibilidad de deglutir.
2. Infección oral por Cándida spp	Infección micótica en cavidad oral causada por Cándida spp	Infección por Cándida spp. clínicamente: Candidiasis pseudomembranosa: Placas blanco amarillentas, que al raspado se desprenden dejando zona eritematosa, en mucosa yugal, orofaríngea y bordes laterales de lengua. Candidiasis Eritematosa: Área roja mal definida en mucosa oral sin presencia de placas blanquecinas, en dorso de lengua y paladar.	Cualitativa Nominal	0. Ausencia 1. Presencia (Cultivo positivo para cándida spp)

		<p>Candidiasis Hiperplásica: Placas blancas que no se desprenden por raspado, en mucosa yugal cerca de áreas retrocomisurables y lengua. Queilitis angular: Enrojecimiento intenso y agrietamiento con formación de costras en comisuras labiales, habitualmente bilateral.</p> <p>Y cultivo positivo para cándida, realizando un frotis directo del área.</p>		
3.Infección oral por virus herpes	Enfermedad mucocutánea producidas por la familia de los herpesvirus.	<p>Enfermedad mucocutánea por herpes virus con diagnóstico clínico compatible con: Gingivoestomatitis herpética primaria: Gingivitis, encías hemorrágicas, odinofagia, múltiples úlceras precedidas por vesículas de contenido claro amarillento con bordes festoneados y halo eritematoso. Infecciones por herpes simple secundario: Múltiples úlceras precedidas por vesículas en ramillete de amarillentas entre 1- 10 mm en la unión mucocutánea del labio, intraoralmente vesículas en ramillete, eritematosas en paladar y encía.</p> <p>Y serología positiva para virus herpes (IgG/ IgM).</p>	Cualitativa Nominal	<p>0. Ausencia 1.Presencia: (Serología positiva para virus herpes (IgG/ IgM)).</p>
5.Infecciones orales bacterianas	Colonización de un organismo en un huésped por especies bacterianas patógenas.	<p>Colonización de especies patógenas en cavidad oral por diagnóstico clínico y cultivo positivo de la lesión o secreción oral, compatible con: Perdida de continuidad de la mucosa con halo eritematoso secundaria a quimioterapia que prevalezca con o sin secreción purulenta y/o secreción bucal de aspecto turbio, no compatible con fluido</p>	Cualitativa Nominal	<p>0. Ausencia 1.Presencia: Cultivo positivo para bacterias en frotis de lesión oral o recolección de secreción bucal.</p>

		salival.		
--	--	----------	--	--

ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se realizó de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud⁴⁸, Capítulo I, Título II, Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, y según lo establecido en el Artículo 17, Sección II, del mismo capítulo esta investigación se considera como de riesgo mínimo, así mismo todos los procedimientos fueron de acuerdo a los Artículos 21 y 22, y al Informe Belmont⁴⁹, principios éticos y directrices para la protección de Sujetos humanos de investigación; se les solicitó de forma voluntaria su consentimiento informado por escrito a los padres y/o tutores de los pacientes y se consideró el asentimiento informado para los mayores de 12 años de edad.

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

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

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

RECOLECCIÓN DE DATOS

Con proyecto aprobado por el comité de ética e investigación y número de registro 017/2012, se realizó una prueba piloto en 13 pacientes pediátricos con diferentes diagnósticos oncológicos y diferentes tratamientos de quimioterapia, no pertenecientes a la cohorte, con la finalidad de probar la logística del método de recolección de datos, estandarización de criterios clínicos y cuantificar el tiempo aproximado en que se realizó consentimiento y/o asentimiento informado (para pacientes mayores de 12 años), examen extra e intraoral e índice de higiene oral, el cual fue de 20 minutos para cada paciente aproximadamente, logrando identificar errores en el procedimiento y la reestructuración de recolección de datos, agregando datos para el estudio y eliminando repetidos. Los investigadores se estandarizaron hasta obtener un coeficiente Kappa simple (k) y Kappa ponderado (kp) de 0.61 a 0.80 como mínimo; se logró una k intraobservador del investigador 1 para presencia o ausencia de infección bucal de 0.70 y una kp para grados de mucositis oral según la OMS de 0.66; el investigador 2, obtuvo una k de 0.72 para presencia o ausencia de infección bucal y una kp de 0.78 para los grados de mucositis oral; se realizó una kp interobservador para grados de mucositis oral obteniendo 0.76 y una k para presencia o ausencia de infección bucal de 0.84, lo que representa una concordancia sustancial y aceptable. El examen bucal se realizó previas barreras de protección física, lámpara de luz artificial, espejo #5. Los datos recolectados se registraron en una base de datos en excel, para su posterior análisis en el programa estadístico SPSS versión 18.

Posteriormente. la investigación inició en pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de LAL, que por primera vez iban a recibir quimioterapia, durante marzo 2012 – marzo 2013; se les invitó a los padres y/o tutores a participar en la investigación, se les solicitó consentimiento informado por escrito, se consideró asentimiento de los pacientes mayores de 12 años. Se inició con la revisión del expediente clínico para recabar datos como: Edad, género, diagnóstico del tipo de leucemia, protocolo de quimioterapia asignado, biometría hemática y nivel de prealbúmina, además se realizó examen intra y extra oral en búsqueda de lesiones orales, mucositis oral de acuerdo a la escala de la OMS (tabla 5) y presencia o ausencia de infección bucal, en caso de presencia de infección bucal se realizó un cultivo directo de la lesión oral o secreción bucal según sea el diagnóstico clínico; además se notificó al servicio tratante para su atención, así mismo se realizó la identificación de higiene oral en base al índice O'leary⁵⁰, el cual mide la presencia de placa dentobacteriana en órganos dentarios teñidos con un agente revelador de placa dentobacteriana. A todos los pacientes se les enseñó técnica de higiene oral dependiendo su edad y estado sistémico.

El índice O'leary se obtiene aplicando la siguiente fórmula: Sumatoria de superficies dentarias teñidas / total de superficies presentes * 100, (Figura 5) lo que dará como resultado un porcentaje que indica:

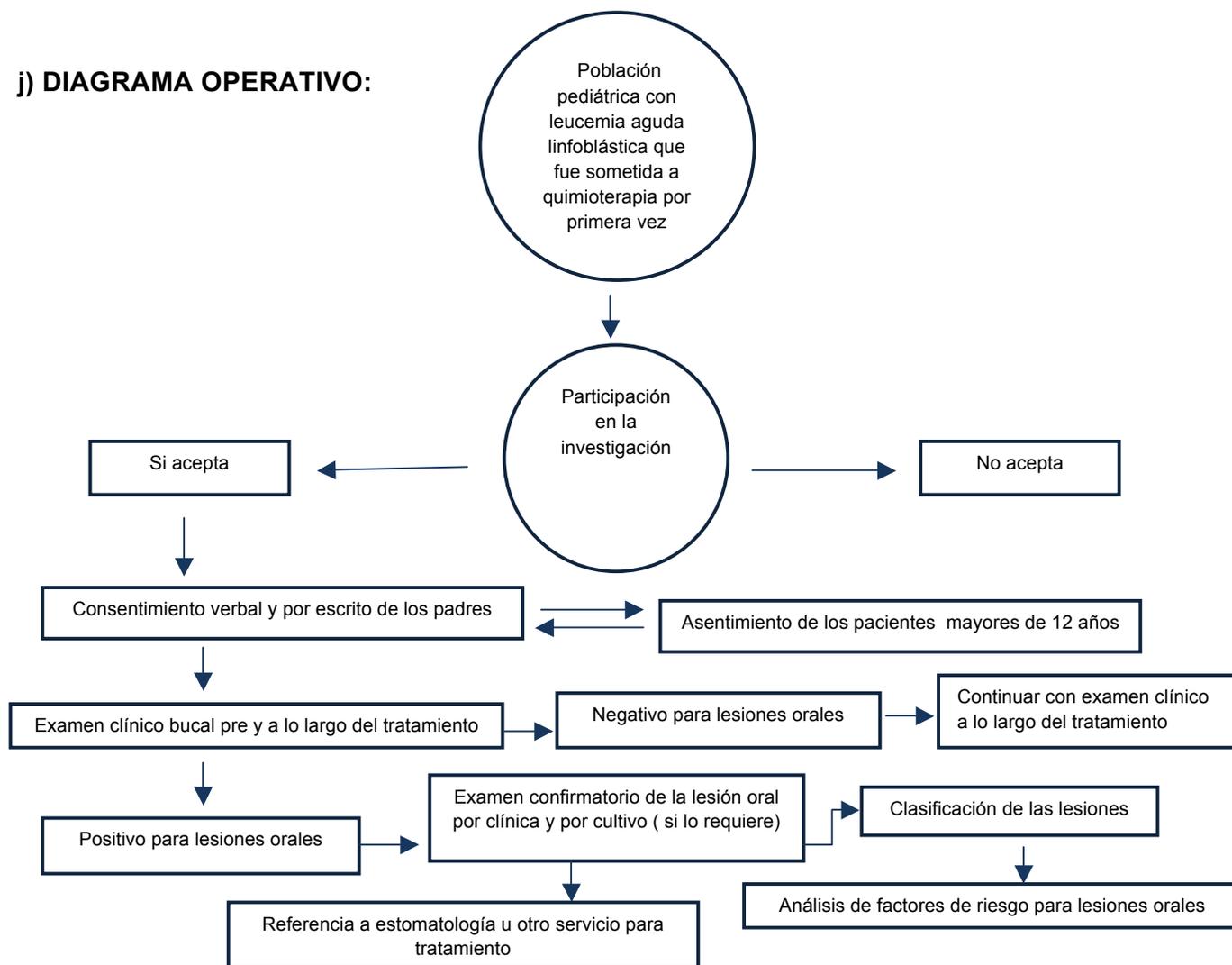
- Higiene oral excelente: De 0 a 15%
- Higiene oral regular: De 16 a 49%
- Higiene deficiente: De 50 a 100%

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 5. Odontograma para contabilizar superficies dentarias teñidas (Tomada de <http://www.sdpt.net/ID/indiceoleary.htm>)

El examen de la mucosa oral y medición de higiene oral se realizaron una vez por semana durante 8 semanas, coincidiendo con la aplicación de quimioterapia o en citas control del servicio de oncología; las condiciones clínicas de las mediciones se hicieron en consulta externa del servicio y en hospitalización cuando así lo requerían.

j) DIAGRAMA OPERATIVO:



ORGANIZACIÓN

a) RECURSOS HUMANOS:

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

b) RECURSOS MATERIALES:

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

c) PRESUPUESTO:

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

RESULTADOS

PRUEBA PILOTO:

Realizada en 13 pacientes oncológicos, no pertenecientes a la cohorte, donde la relación hombre-mujer fue de 1:1.16, la media de edad para las mujeres fue de 6.67 años \pm 5.88 años con un rango de 3 –13, la media de edad para los hombres fue 9 años \pm 5.50 años con un rango de 1- 15 (tabla 7). El 46.2% de la muestra tuvo lesión oral, de estos el 65.05% fueron mujeres y 34.95% fueron hombres, el 15.4% presentó mucositis oral y eran mujeres; el 7.7% desarrollo candidiasis y fue mujer; el 7.7.% desarrollo infección por herpes virus y fue mujer; el 23.1% de la muestra desarrollaron infección bacteriana corroborada clínicamente; de estos el 15.4% eran mujeres y el 7.7% eran hombres; el 69.3% presentó neutropenia (leve, moderada y severa), de estos el 66.7% tenían neutropenia severa y eran hombres, en cuanto a desnutrición tomando como base la percentila para edad, peso y talla, las 7 mujeres estaban dentro de su percentila, 2 de

los 6 (33.3%) hombres representaron desnutrición (tabla 8). Los resultados anteriores justificaron la importancia de continuar con la investigación para determinar si un foco infeccioso oral predispone una infección sistémica e incide en la morbi-mortalidad de los niños en LAL en quimioterapia y establecer una medida higiénica oral rutinaria para poder disminuir esta incidencia de lesiones orales.

Tabla 7. Características demográficas de la prueba piloto en niños con diagnóstico oncológico.

Característica		Frecuencia
		n=13
Edad (media en años)		7.92 ± 5.57
Género	Masculino	6 (46.2)
	Femenino	7 (53.8)

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

Tabla 8. Frecuencia de lesiones orales y características clínicas en niños de la prueba piloto.

Característica		Frecuencia
		n=13
Lesiones orales		6 (46.2)
	Mucositis oral	2 (15.4)
	Candidiasis	1 (7.7)
	Infección oral por virus herpes	1 (7.7)
	Infecciones bacterianas	2 (15.4)
Higiene oral	Regular	3 (23.1)
	Deficiente	10 (76.9)
Caries dental		4 (30.8)
Desnutrición (según percentil)		4 (30.8)
Neutropenia		9 (69.3)

Los datos se presentan como número (%).

RESULTADOS DEL ESTUDIO:

El estudio representó una muestra por conveniencia de 17 niños con LAL en quimioterapia durante marzo 2012 a marzo 2013 con un periodo de seguimiento de 8 semanas (8 revisiones semanales por paciente); los pacientes fueron tratados con base en dos protocolos de quimioterapia de acuerdo al tipo de LAL que presentaban; 15 pacientes (88%) se encontraban con protocolo San Judas XIIIB y 2 (12%) en BFM 90. El análisis descriptivo se presenta en las tablas 9 y 10.

Tabla 9. Características demográficas de los niños con LAL en quimioterapia, participantes del estudio con seguimiento de 8 semanas.

Característica	Frecuencia
	n=17
Edad (media en años)	6.5 ± 4.9
Género	
	Masculino
	13 (76.5)
	Femenino
	4 (23.5)

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

Tabla 10. Características clínicas de los niños participantes del estudio en 8 semanas de seguimiento.

Característica	Frecuencia
	n=17
Diagnóstico	
	LAL pre-B
	14 (82.4)
	LAL células T
	3 (17.6)
Desnutrición	9 (52.9)
Neutropenia severa	17 (100)
Higiene oral	
	Regular
	2 (11.8)
	Deficiente
	15 (88.2)
Caries dental	4 (23.5)

Los datos se presentan como número (%)

En 17 pacientes, la incidencia de mucositis dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento fue de 64.7% (11/17) y para los grados más severos de mucositis (3 y 4) fue 29.3% (5/17); de forma simultánea a la presencia de mucositis en algunos casos se presentaron infecciones bucales; para corroborar el diagnóstico de estas infecciones se realizaron 24 cultivos de cavidad bucal (21 recolectados de secreciones bucales en frasco para anaerobios y cultivados en diferentes agares y caldo tioglicolato, dos KOH para *Candida albicans* y 1 serología para VHS a través de IgG e IgM) de estos, 20 fueron positivos, dos KOH para candidiasis oral y 17 cultivos de secreciones orales y una serología para VHS; 7 (41.2%) pacientes experimentaron infección bacteriana sistémica sobreagregada a mucositis, y corroborada con cultivos directos de la lesión oral (las bacterias reportadas fueron *Escherichia coli*, *Cocos gram positivos*, *Enterococcus clocae*, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y *Bacilos gram negativos*) (tabla 11).

Tabla 11. Incidencia acumulada (IC95%) de lesiones orales e infecciones sistémicas en 8 semanas de seguimiento en niños con LAL en quimioterapia.

Característica	n=17	IA (IC95%)
Lesión oral	12	70.6 (46.8-86.7)
Mucositis oral	11	64.7 (41.3-82.7)
Grado 1	1	5.8 (1.0-26.9)
Grado 2	5	29.4 (13.3-53.1)
Grado 3	1	5.8 (1.0-26.9)
Grado 4	4	23.5 (9.5-47.2)
Candidiasis oral	2	11.8 (3.3-34.3)
Infección bacteriana oral	5	29.4 (13.3-53.1)
Infección por VHS	1	5.8 (1.0-26.9)
Infección bacteriana sistémica	7	41.2 (21.6-63.9)

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

En el análisis bivariado con prueba exacta de Fisher los factores de riesgo asociados a mucositis oral grado 3 y 4 fueron: Desnutrición por 2 semanas o más (Riesgo relativo (RR) 2.66, IC 95% 1.06 - 2.50, p= 0.009), neutropenia severa por 4 semanas o mas (RR 2.00, IC 95% 1.07-3.71, p= 0.044) y una higiene oral deficiente durante 4 semanas o mas (RR 3.50 IC 95% 1.08-11.29, p= 0.003); el riesgo para desarrollar infección bacteriana sistémica asociado a mucositis grado 3 y 4 fue RR de 2.10 , IC 95% 0.24 – 1.25, p=0.101; aunque no existió una significancia estadística a través de p exacta de Fisher, clínicamente si observamos una tendencia del riesgo para infección sistémica para los pacientes con lesiones orales infectadas, 4 de los 5 pacientes con mucositis oral grado 3 y 4 y sobreinfección oral la presentaron (tabla 12).

Tabla 12. Factores de riesgo asociados a mucositis grados 3 o 4 vs pacientes con mucositis 0,1 y 2.

Característica		Mucositis 3 y 4 (n=5)	Sin mucositis 3 y 4 (n=12)	RR (IC95%)	P
Edad	< 4 años	2 (40)	8 (66.7)	1.00	0.593
	≥ 4 años	3 (60)	4 (33.3)	1.40 (0.68-2.85)	
Género	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 (%). RR, riesgos relativos * p<0.05, Valor de P mediante prueba exacta de Fisher.

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

DISCUSIÓN

Los resultados de la prueba piloto y la muestra demuestran que existe una asociación entre la desnutrición, neutropenia posterior a la quimioterapia e higiene oral deficiente para el desarrollo de los grados más severos de mucositis oral; aunque en el análisis bivariado, el sexo, no estuvo asociado a mucositis oral, en la prueba piloto las mujeres presentaron mayor número de lesiones orales en comparación con los hombres, a pesar de que los hombres presentaban más neutropenia y más de la mitad tenían higiene oral deficiente.

En la muestra de 17 pacientes el riesgo relativo (RR) de infección sistémica bacteriana para los pacientes con lesiones orales infectadas (mucositis grado 3 y 4), nos indica que

puede existir una tendencia clínica para el desarrollo de infección sistémica (RR 2.10) a partir de un foco local oral, aunque estadísticamente no es significativo ($p=0.101$), si existe una tendencia de riesgo, lo cual debe de ser tomado en cuenta ya que la no significancia estadística por cálculo de p exacta de Fisher puede deberse al tamaño pequeño de la muestra; el cálculo de riesgos está marcando una tendencia desfavorable (RR 2.10), sobretodo porque se observó que en cinco pacientes donde se documentó infección bacteriana bucal corroborada por cultivo de la lesión oral con desarrollo de *Escherichia coli*, *Cocos gram positivos*, *Enterococcus clocae*, *Staphylococcus edipermidis*, *Staphylococcus metalino*, *Staphylococcus aureus* y *Bacilos gram negativos* respectivamente, desarrollaron datos clínicos de septicemia, 3 de estos pacientes con positividad en el hemocultivo para las mismas bacterias y necesidad de atención en la Unidad de Terapia Intensiva; otro paciente con datos clínicos de virus herpes en cavidad oral, presentó choque séptico sin hemocultivos positivos, lo anterior sugiere que existe una asociación de riesgo para el desarrollo de bacteriemias a partir de una lesión oral mal abordada, asociación que es necesario de seguir investigando para determinar cuáles son los verdaderos riesgos con un número mayor de pacientes, similar a lo reportado por Anirudhan, 2008³⁸ y Cheng KK, 2008³⁹, que describen a la neutropenia y al deficiente estado de salud bucodental durante el tratamiento oncológico con la presencia de mucositis oral, principalmente con sus grados más severos; en nuestro estudio más de la mitad de ambas muestras presentaron higiene oral deficiente, lo que también es corroborado en asociación con mucositis oral por Pico, 1998²⁰; Epstein y Schubert, 1999 y Sonis, 2000⁴¹ mencionan que un 20 a un 50 % de las septicemias en los pacientes inmunodeprimidos se originan en boca, lo que en conjunto agravan el cuadro clínico del paciente, comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando así el grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes, además de afectar la calidad de vida y las repercusiones económicas que conllevan.

Autores como Raber-Durlacher, 2004²⁹ proponen que la colonización bacteriana de las lesiones de la mucosa, resulta en la penetración de sustancias de la pared celular tales como el lipopolisacáridos en los tejidos submucosos lo que contribuye a un incremento de la producción de citocinas proinflamatorias, esto exacerba la severidad de la

mucositis y conduce a una lesión tisular prolongada. La infección oral es una complicación frecuente durante la mielosupresión inducida por la quimioterapia, y hay pruebas considerables de que la microflora oral es una importante fuente de infección sistémica, ya que puede actuar como una puerta de entrada para los microorganismos patógenos y trasladarlos a los ganglios linfáticos regionales y / o al torrente sanguíneo.

La edad de los pacientes parece también estar jugando un papel muy importante para el desarrollo de complicaciones en nuestros pacientes, ya que los 5 pacientes que desarrollaron un estado grave con lesión oral infectada tenían un promedio de 2.2 años de edad, con respecto a lo anterior, Figliolia et al, 2008⁴¹ reportaron que la mayoría de los pacientes con mucositis oral tenían edades entre los 2 y 5 años, coincidiendo con otros autores como Pico et al, 1998²⁰, donde observaron complicaciones odontológicas más frecuentes en niños menores de 12 años de edad.

De acuerdo a lo reportado por Anirudhan, 2008⁴² la cavidad oral ha demostrado ser una fuente tanto de septicemia bacteriana y como fúngica; organismos fúngicos fueron más comúnmente aislados de lesiones de la mucosa bucal, seguida por infecciones bacterianas; en un estudio de 1.000 pacientes hospitalizados en quimioterapia, reportado por el mismo autor, menciona que la *Cándida albicans* no había causado candidemia sistémica aunque es un colonizador invasivo y que la colonización por *Cándida tropicalis*, un hongo más agresivo, debe generar un alto índice de sospecha de diseminación sistémica en pacientes neutropénicos, en nuestro estudio, el 11.8% de la muestra presento infección bucal por *Cándida albicans* aislada directa de la lesión, no causando repercusión sistémica coincidiendo con lo reportado.

Nuestro hallazgos también fueron consistentes con estudios previos como el de Cheng KK, 2011²⁴ en el que la incidencia de mucositis oral en pacientes pediátricos en quimioterapia fue alta al compararla con sus resultados (41% vs 64.7% (IC 95% 41.3-82.7)) y comparada con una revisión retrospectiva de historias clínicas reportada por el mismo autor, donde se encontró una incidencia de mucositis oral del 46% en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, sometidos a quimioterapia.

CONCLUSIÓN

La mucositis oral es la lesión más frecuente posterior a la quimioterapia, los riesgos para su desarrollo resultan en múltiples factores, sin embargo en nuestros resultados, los factores de riesgo relacionados con los grados más severos de mucositis oral (3 y 4 según la OMS) fueron la desnutrición, la neutropenia severa ($< 500/\text{ml}$) y una higiene oral deficiente ≥ 4 semanas, donde el riesgo de esta característica podría sugerir que fue el factor más importante, seguido de la desnutrición y la neutropenia severa, lo que se contrapone con investigaciones donde reportan que la disminución del número de neutrófilos ha sido el factor más importante para el desarrollo de mucositis oral, por el deterioro de la capacidad para proteger a la mucosa oral contra el daño producido por la citotoxicidad indirecta y posteriormente tener un mayor riesgo de colonización microbiana en las superficies mucosas lesionadas. Sin embargo, nuestros resultados deben interpretarse con cautela debido a la incapacidad de controlar la intensidad y el número de dosis, el tipo de quimioterapia y la predisposición genética de cada paciente ya que no se consideraron en este estudio. La investigación también tuvo limitaciones como el pequeño tamaño de muestra debido a la características de incluir solo a casos incidentes de LAL y al corto periodo tiempo de reclutamiento de dichos pacientes.

RECOMENDACIONES

La investigación clínica debe incluir un número significativo de pacientes con el fin de definir con mayor precisión el riesgo de mucositis oral e infecciones en niños con LAL en quimioterapia, para desarrollar recomendaciones basadas en la evidencia y formar una base sólida para el reconocimiento de la necesidad médica de atención de apoyo estomatológico; además, las nuevas estrategias de tratamiento del cáncer justifican la adaptación continua de los regímenes de cuidado oral para cambiar el alcance de las complicaciones orales. El impacto que puede tener este estudio puede brindar una mejor perspectiva acerca de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones orales y de los eventos sistémicos desarrollados a partir de estas, 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; el reconocimiento de la cavidad oral como un sitio para las complicaciones a nivel sistémico ha provocado un aumento de la cooperación entre médicos, enfermeras y profesionales de la salud bucal, ya que la integridad de la mucosa oral para el éxito de la quimioterapia sin lugar a dudas, constituye un pilar importante, pero su aplicación sistemática no ha sido constante y fortalecida, lo que hace que el cuidado de la cavidad oral siga siendo relativamente poco frecuente en niños sometidos a quimioterapia

BIBLIOGRAFÍA

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins S. Patología estructural y funcional. 6°ed. McGraw Hill 1999.
2. Organización mundial de la salud, OMS. Nota descriptiva N° 297 Cáncer 2010. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
3. Rivera Luna R. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México: Editores de textos mexicanos 2007.p. 1-20.
4. Gordón NM, Pereira PL, Souza BL, Olivera PT, Fernandes MZ. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. Av. Odontoestomatol 2005; 21(3): 127-139.
5. Tirado GL, Mohar, BA. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. Cancerología 2007; 2: 109-120.
6. Rivera Luna R, Martínez AA, Cárdenas CR, Leal LC, Ruano AJ. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la ciudad de México y área metropolitana. Rev Inst Nal Cancerol 1995; 41(1): 9-13
7. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos Nacionales. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2011/cancer11.asp?s=inegi&c=2780&ep=50>
8. González RA, Rizo RP, Chico AP, Serrano SA, Sánchez CF, Lucas RE y cols. Mortalidad del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría como problema de salud pública. Acta Pediatr Mex 2009; 30(2):124-7.
9. Rivera Luna R. Hemato – Oncología Pediátrica. Principios generales. México: Editores de textos mexicanos 2006. p.1-16.
10. Pizzo PA and Poplack DG. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2011.
11. Secretaria de Salud. Dirección General de Información en Salud 2002. Disponible en: <http://www.censia.salud.gob.mx/interior/cancer/cancermundial.html>
12. Crespo SE. Epidemiología de las leucemias agudas. Hematología 2010; 11 Suppl. 1:S37-39
13. Künkele A, Grosse-Lordemann A, Schramm A, Eggert A, Schulte JH and Bachmann HS. The BCL2-938 C > A promoter polymorphism is associated with risk group classification in children with acute lymphoblastic leukemia. BMC Cancer 2013;13:452.
14. Campbell K, Gerscher S, Siclair L. Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. Leukaemia Research Fund 2001;25:
15. Rivera Luna R. Rutas críticas en la evaluación y tratamiento de los niños con cáncer. México: Editores de textos Mexicanos 2009. p. 18.
16. Sabater RM, Rodríguez de Rivera CM, López LJ, Chimenos KE. Manifestaciones

orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. *Av. Odontoestomatol* 2006; 22 (6): 335-342.

17. Caribé GF, Chimenos KE, López LJ, Finestres ZF, Guix MB. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003; 8:178-87.

18. Peterson DE, D'Ambrosio JA. Diagnosis and management of acute and chronic oral complications of nonsurgical cancer therapies. *Dent Clin of North Am* 1992; 36(4): 945-66.

19. Fadda G, Campus G and Lugliè P. Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy. *BMC Oral Health* 2006; 6:13

20. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *The Oncologist* 1998; 3:446-451

21. Silvestre-Donat FJ, Puente SA. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av. Odontoestomatol* 2008; 24 (1): 111-121.

22. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92(2): 222-231.

23. López CF, Oñate SR, Roldán C, Cabrerizo M. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 412-21.

24. Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson D, et al. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol* 2011; 47(3): 153–162.

25. Scully C, Epstein JB. Oral health care for the cancer patient. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B (5): 281-92.

26. Khan SA, Wingard JR. Infection and Mucosal Injury in Cancer Treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 29. p 31-36.

Disponible en: <http://jncimono.oxfordjournals.org/content/2001/29/31.full.pdf+html>

27. Puyal M, Jiménez C, Chimenos E, López J, Juliá, A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral* 2003; 8:10-8

28. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L et al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy. *CA Cancer J Clin* 2012;62:400–422

29. Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral Complications and Management Considerations in Patients Treated with High-Dose Chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 1(4): 219-229.

30. 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.

31. Hernández FA, Oñate SRE, Cabrerizo MMC, De- Arriba-de-la-Fuente F, Heras FI, García VV. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012 Jan 1; 17 (1): 94-101.
32. Sonis ST. A Biological Approach to Mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2:21–36.
33. Silverman SJ. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol* 2007; 5 (2 suppl1): 13-21.
34. Soares FA, Luz de Aquino AR, Pereira de Carvalho C, Nonaka WC, Almeida D, Pinto PL. Frequency of Oral Mucositis and Microbiological Analysis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with 0.12% Chlorhexidine Gluconate. *Braz Dent J* 2011; 22(4): 312-316
35. Perry, Michael C. *The Chemotherapy Source Book*, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins 2008. 19-22.
36. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev Med Chile* 2011; 139: 373-381
37. Otmani N, Alami R, Hessissen L, Mokhtari A, Soulaymani A, Khattab M. Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study. *International Journal of Paediatric dentistry* 2011; 21: 210– 216
38. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya I. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatrics* 2008; 45:47-51
39. Cheng KKF, Goggins WB, Lee VWS, Thompson DR. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case- control study. *Oral Oncology* 2008; 44: 1019-1025.
40. Cheng KKF. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/ vomiting and oral mucositis in children with cáncer. 2008; *European Journal of cancer Care* 2008; 17: 306-311
41. Figliolia SL, Oliveira DT, Pereira MC, Lauris JR, Mauricio AR et al. Oral mucositis in acute lymphoblastic leukaemia: Analisis of 169 paediatric patients. *Oral Diseases* 2008; 14: 761-766.
42. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG. Influence of Low-Energy Laser in the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 435-440.
43. Hernández FA, Oñate SR, Cabrerizo MM, de Arriba de la Fuente F, Heras FI, Vicente GV. Influence of oral health on mucositis in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17 (1): 94-101.
44. Joshi VK. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncology* 2010; 46: 475–479

45. Alberth M, Majoros L, Kovalecz G, Borbás E, Szegedi I, Márton I. Significance Of Oral Candida Infections In Children With Cancer. Pathology Oncology Research 2006; 12(4): 237-41.

46. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO Offset Publication, Geneva: World Health Organization: 1979.

Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_48.pdf

47. Ruiz-Esquide, G, Nervi B, Vargas A y Maíz A. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. Rev Med Chile 2011; 139: 373-381

48. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud
Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>

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

Disponible en:

http://medicina.unmsm.edu.pe/investigacion/etica/documentos/5.%20belmont_report.pdf

50. Echeverria JJ, Pumarola SJ. El manual de odontología, 2° ed. MASSON 2002. p. 27
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 Publish Date: June 14, 2010: Gastrointestinal disorders

Disponible en:

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06_14_QuickReference_5x7.pdf

ANEXOS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



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

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

HOJA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

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

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

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

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

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

Indice de O'Leary

Indice primera consulta _____ % Fecha: / /

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

Indice Alfa

_____ % Fecha: / /

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

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

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

Hemocultivo: Fecha: // //

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

Biometría hemática: Fecha: // //

Hb.	
Hto	
Leu	
NT	
LT	
MON	
Pla _q	
PCR	

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

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

Otras lesiones:

Fecha	Fecha de aparición	Tipo de lesión	Localización



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN”

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PROTESTO LO NECESARIO

Nombre y Firma del padre o tutor: _____ Parentesco: _____
 Domicilio: _____ Identificación: _____
 Nombre y firma de testigo: _____
 Dirección: _____ Parentesco: _____
 Nombre y firma de testigo: _____
 Dirección: _____ Parentesco: _____



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ASENTIMIENTO DEL PACIENTE MAYOR DE 12 AÑOS.

Nombre y Firma: _____

Nombre y Firma del padre o tutor: _____ Parentesco: _____

Domicilio: _____ Identificación: _____

Nombre y firma de testigo: _____

Dirección: _____ Parentesco: _____

Nombre y firma de testigo: _____

Dirección: _____ Parentesco: _____