



Universidad Nacional Autónoma de México

---

Facultad de Estudios Superiores

Zaragoza

División de Estudios de Posgrado e

Investigación

Especialización en Estomatología del Niño y del

Adolescente

**“ALTERACIONES BUCODENTALES MÁS FRECUENTES EN  
NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA SOMETIDOS A  
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA”.**

**T E S I S**

Que para optar por el grado de Especialista en  
Estomatología del niño y del adolescente

P r e s e n t a :

C.D. Marlen Nicolett Solano Silva

Directora: Dra. María Lilia Adriana Juárez López

Asesora: Dra. Raquel Retana Ugalde

México D.F

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.

Dedicado a mis padres:  
Gabriel Solano y Ma. Cristina S.  
Gracias por creer en mí,  
por todo el amor, paciencia y comprensión.  
Porque con su desvelo y cansancio,  
me han llevado hasta donde estoy.  
Porque sé que si tropiezo,  
estarán para ayudarme a levantar.  
En su presencia esta mi recompensa.

A mi abuelita:  
Por todo el tiempo que me has dedicado desde pequeña,  
por el amor, ternura y cuidados.  
Porque sé que tus brazos siempre están abiertos para mí.  
Por los principios que me has inculcado.

A mi hermano:  
Gracias por tu apoyo cuando más lo necesito.  
Te quiero mucho.

A mi familia:  
Por estar siempre cerca.  
Por su apoyo incondicional,  
por creer en mi.

A mis amigos:  
Por ser parte de mi vida  
Esta etapa fue mucho mejor compartida con ustedes.

A Daniel Salazar:  
Gracias amor por impulsarme a ser mejor cada día,  
por las palabras de aliento en momentos difíciles.  
Por tu apoyo incondicional.

Éste como todos mis logros los dedico especialmente a ustedes con todo mi amor.

Agradezco también a mi Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de estudiar una especialidad.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez,  
al Dr. Rodolfo Fragoso y a la Dra. Aurora Sanzón,  
por la oportunidad que me brindaron  
para llevar a cabo el presente estudio.

A mis profesores:  
Por su tiempo y dedicación.  
Por sus enseñanzas.  
Por lo que han hecho de mi,  
una persona útil a la sociedad.

---

## ÍNDICE.

I. Resumen	6
II. Abstract	7
III. Abreviaturas	8
IV. Introducción	9
V. Marco teórico	12
V.1. Antecedentes	12
V.1.1. Leucemia Linfoblástica Aguda en pacientes pediátricos	15
V.1.2. Manifestaciones generales de Leucemia Linfoblástica Aguda	17
V.1.3. Tratamiento con quimioterapia	20
V.1.4. Efectos secundarios	28
V.1.5. Alteraciones bucales del tratamiento con quimioterapia	30
V.1.5.1. Alteraciones de la mucosa bucal	33
V.1.5.2. Alteración de glándulas salivales	40
V.1.5.3. Alteraciones infecciosas	42
V.1.5.4. Caries	46
V.1.5.5. Gingivitis / Enfermedad Periodontal	48
V.1.6. Cuidados y prevención de efectos secundarios	54
VI. Planteamiento del Problema	60

---

VII. Hipótesis	61
VIII. Objetivos	62
IX. Material y Métodos	63
IX.1. Tipo de estudio	63
IX.2. Universo de Estudio	63
IX.3. Criterios	63
IX.4. Análisis Estadístico	65
IX.5. Operacionalización de Variables	66
IX.6. Técnica	68
IX.7. Instrumentos	69
X. Resultados	70
XI. Discusión	82
XII. Conclusiones	89
XIII. Perspectivas	90
XIV. Referencias	91
XV. Anexos	101

## I. RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes sometidos a los estadios terapéuticos de Quimioterapia (QT) desarrollan alteraciones en la mucosa tan graves que se corre el peligro de generar septicemia, difícil de controlar a nivel farmacológico, sobre todo en pacientes no sometidos previamente a un adecuado control higiénico de la cavidad bucal. En este sentido, los tejidos bucodentales pueden presentar manifestaciones de la propia patología (leucemia linfoblástica aguda, LLA), así como de los tratamientos indicados para erradicarla (QT).

### OBJETIVOS

Conocer la frecuencia de las alteraciones bucodentales en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda que estén bajo tratamiento con quimioterapia así como su asociación con la fase de tratamiento en pacientes pediátricos con LLA.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron 103 pacientes pediátricos  $\leq 18$  años de edad con diagnóstico de LLA en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de la Ciudad de México, en diferentes fases de tratamiento quimioterapéutico

### RESULTADOS

Se observó una frecuencia mayor de alteraciones bucales en el grupo de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia: mucositis (98%), úlceras (90%) candidiasis (78%) y gingivitis (86%); Asimismo, se observó una asociación entre el uso de QT y la presencia de lesiones de mucositis RM 7.6, IC<sub>95%</sub> 4.4-13 y  $p=0.0001$ ; candidiasis RM=103, IC<sub>95%</sub>=13.0-818,  $p=0.0001$ ; gingivitis RM=16.2, IC<sub>95%</sub>=5.5-47,  $p=0.0001$  y úlceras RM=61.5, IC<sub>95%</sub>=8.7-432,  $p=0.0001$ . El índice de inflamación papilar, marginal y adherida (IPMA) fue mayor en la fase de inducción a la remisión. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los índices CPOD y ceo-d.

### CONCLUSIÓN

Los efectos secundarios a la quimioterapia se manifestaron por arriba del 78% de los casos, incrementando las alteraciones bucodentales en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

Las alteraciones bucodentales más frecuentes encontradas en el presente estudio fueron mucositis (estomatitis), úlceras, gingivitis y candidiasis.

**PALABRAS CLAVE.** Leucemia Linfoblástica Aguda, Quimioterapia, Alteraciones Bucuales.

## II. ABSTRACT

### INTRODUCTION

Patients undergoing therapeutic stages of chemotherapy (CT) develop mucosal alterations so severe that there is a danger of generate septicemia, difficult to control at a pharmacological level, especially in patients with no previous oral hygienic control. In this sense, oral tissues may be altered by the present pathology (acute lymphoblastic leukemia, ALL), and by the treatments to eradicate (CT).

### OBJECTIVES

To known the frequency of oral disorders in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia who are undergoing chemotherapy and its association with the treatment phase in pediatric patients with ALL.

### MATERIALS AND METHODS

Were evaluated 103 pediatric patients  $\leq$  18 years old, diagnosed with ALL at Mexico`s Children Hospital Federico Gomez in different phases of chemotherapy.

### RESULTS

There was a greater incidence of mouth disorders in the group of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing chemotherapy: mucositis (98%), ulcers (90%), candidiasis (78%), gingivitis (86%). Likewise, there was an association between the use of CT and the presence of mucositis OR 7.6, CI<sub>95%</sub>=4.4-13.0, p=0.0001; candidiasis OR=103, CI<sub>95%</sub>=13.0-818, p=0.0001; gingivitis OR=16.2, CI<sub>95%</sub>=5.5-47, p=0.0001 and ulcers OR=61.5, CI<sub>95%</sub>=8.7-432, p=0.0001. Papillary, marginal and attached swelling index gingiva was higher in the induction of remission phase. There was no statistically significant difference in CPOD and ceo-d.

### CONCLUSIONS

The side effects of chemotherapy was manifested over 78% of cases increasing oral disorders in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. The most common oral disorders found in this study were: mucositis (stomatitis), ulcers, gingivitis and candidiasis.

### KEY WORDS

Acute Lymphoblastic Leukemia, Chemotherapy, Oral disorders.

### **III. ABREVIATURAS**

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

QT: Quimioterapia

LA: Leucemia Aguda

OMS. Organización Mundial de la Salud

HIM FG: Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ig: Inmunoglobulina

FDI: Federación Dental Internacional

#### IV. INTRODUCCIÓN

Los agentes quimioterapéuticos generalmente se emplean para prevenir y erradicar la proliferación de células cancerígenas, sin embargo, la severidad de la toxicidad de estas drogas, refleja su mecanismo no selectivo de acción, lo que puede ocasionar daño tóxico directo a la función de células normales.

Los pacientes sometidos a los estadios terapéuticos de quimioterapia (QT), desarrollan alteraciones en la mucosa tan graves que se corre el peligro de generar septicemia, difícil de controlar a nivel farmacológico, sobre todo en pacientes no sometidos previamente a un adecuado control higiénico de la cavidad bucal. En este sentido los tejidos bucodentales pueden presentar manifestaciones de la propia patología (leucemia linfoblástica aguda, LLA), así como de los tratamientos indicados para erradicarlas (QT).

El odontopediatra debe estar presente en todas las valoraciones de diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en las diferentes fases tanto de la enfermedad como del tratamiento, ya que dicha enfermedad representa un tercio de los casos tumorales en edad pediátrica, con una incidencia de 40 nuevos casos por cada millón de habitantes al año (15%-16% de la población pediátrica total). Por tanto, el odontólogo pediatra toma un papel fundamental en todas las fases de la enfermedad, comenzando por el diagnóstico interceptivo, durante las manifestaciones bucales de la enfermedad, así como apoyo en la rehabilitación del aparato estomatognático y durante las quimioterapias antileucémicas.

Los trastornos gastrointestinales originados por la quimioterapia son los efectos más habituales de tipo secundario. Vómito, diarrea y mucositis son efectos colaterales que contribuyen a deteriorar el estado de nutrición y pueden condicionar la reducción o supresión del tratamiento.

A pesar de que el espectro de posibles problemas es amplio, esencialmente la totalidad de las complicaciones bucales de la quimioterapia se dividen en dos, manifestaciones directas e indirectas, éstas son: el efecto directo del fármaco sobre la mucosa bucal (estomatotoxicidad directa), o del resultado indirecto de la mielosupresión sobre la médula ósea (estomatotoxicidad indirecta). La acción tóxica directa se produce sobre el ciclo de recambio celular de las células epiteliales de la mucosa bucal, que dará origen a la mucositis y sobre las células del parénquima de las glándulas salivales. La acción tóxica indirecta es secundaria a los efectos de los agentes antineoplásicos sobre la médula ósea, que origina fenómenos de mielosupresión, dando lugar a un aumento en la susceptibilidad a las infecciones por la leucopenia y a hemorragias por acción de la trombocitopenia.

Los pacientes hemato-oncológicos pediátricos al estar afectados por esta enfermedad en edad escolar o preescolar, cuando la dentición aún no es definitiva favorece una condición ideal para la formación de enfermedades de la cavidad bucal, las más comunes son: mucositis, gingivitis, gingivorragias, xerostomía, ulceraciones y candidiasis, lo cual impide una higiene bucal adecuada, ya que cada cepillado causa un dolor intenso y a menudo un abundante sangrado; los efectos secundarios de estas complicaciones son deshidratación, desnutrición y

retraso en la recuperación del paciente, factores que aumentan la estancia hospitalaria e incluso, ponen en peligro la vida del paciente.

Se ha demostrado que las complicaciones bucales después de la quimioterapia son tres veces mayores en pacientes pediátricos que en adultos. Es importante resaltar que muchos de los problemas bucales asociados a éste tratamiento pueden prevenirse o disminuirse mediante cuidados previos o durante las fases del tratamiento, de ahí la importancia de realizar el presente estudio, con el objetivo de identificar las alteraciones más frecuentes y prevenirlas o erradicarlas en la medida de lo posible.

## V. MARCO TEÓRICO

### V.1. ANTECEDENTES

Una de las enfermedades que afecta a la población infantil con mayor frecuencia e intensidad es el cáncer.<sup>1,2</sup> En el momento actual, el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias malignas de los mexicanos. Aún cuando la población de más de 18 años de edad tiene una incidencia significativamente mayor, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que a nivel mundial se informan alrededor de 10 millones de casos nuevos por año, incluyendo la población menor a los 18 años de edad. Esta situación se ha incrementado en forma muy importante durante los últimos 10 años, a tal punto que actualmente el cáncer en la población infantil origina una alta tasa de mortalidad en México, donde la tasa señalada por organismos nacionales marca que el cáncer entre los 4 y 15 años de edad tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón/año.<sup>2</sup>

En países desarrollados, el cáncer es la segunda causa de muerte en la población pediátrica. En México, es la cuarta causa de mortalidad en los niños entre 4 y 14 años de edad, superada solamente por las enfermedades infecciosas.<sup>1,2</sup>

En un estudio realizado por Fajardo y colaboradores en donde se analizaron retrospectivamente 4,956 casos de neoplasias malignas registrados en instituciones de tercer nivel de la Ciudad de México, en un periodo de 11 años que comprendía desde 1980 a 1991, se documentó que las neoplasias más frecuentes fueron las leucemias con 1,706 casos (34.4%) siendo la leucemia linfoblástica aguda la más usual<sup>2,3,4</sup> con 1,421 casos, lo que representa el 28.7% de todos los

cánceres y 83.3% de las leucemias agudas (LA). En el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría (INP), en el periodo comprendido entre 1987 y 1997, se evaluaron 863 casos de LA de diagnóstico reciente, de los cuales fueron clasificados como leucemia linfoblástica aguda 704 (81.6%) y los restantes 159 (18.4%) como leucemia mieloide aguda.<sup>2</sup>

La leucemia linfoblástica aguda, es el padecimiento hematooncológico maligno más frecuente a nivel nacional.<sup>2,3</sup> Su incidencia anual (por millón de habitantes) es de 3 a 5 casos por 100 000/año, siendo más común en el género masculino. En los países con muy poco desarrollo y en pobreza se estima la LLA en 3 casos/100,000/año. En México, la incidencia es de 5 casos/100,000/año en menores de 15 años de edad. El máximo de edad de mayor frecuencia es entre los 2 y 5 años. La frecuencia es casi igual en toda la República Mexicana, con algunos estados en los que se ha informado un aumento (Veracruz, Puebla, Sinaloa, Guerrero, Jalisco, Nuevo León, Michoacán y el Distrito Federal). En forma por demás interesante, se ha relacionado la mayor prevalencia con los estados en los que hay grandes extensiones agrícolas que utilizan insecticidas y fertilizantes, pero también en los estados donde se extrae petróleo crudo como Tabasco y Veracruz. En la República Mexicana sólo se dispone de datos aislados provenientes particularmente de instituciones de la Ciudad de México y hay muy poca información sobre la frecuencia de las neoplasias malignas y por lo tanto de los efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia.<sup>2</sup>

Anteriormente el cáncer era mortal, hoy en día, esto depende de la etapa en la que se diagnostica. Los esfuerzos del sector salud en México se enfocan en combatir las enfermedades infectocontagiosas y aquellas sensibles de prevención con inmunizaciones, aún cuando estas son importantes, no se debe pasar por alto que el cáncer representa, en el grupo de pacientes pediátricos, un problema de salud con tasas de morbilidad y mortalidad significativas.<sup>1,2</sup> En 1970 la combinación de quimioterapia mostró una inducción a la remisión de 80% de los niños.<sup>5</sup> La edad esta relacionada con la incidencia de LLA, aproximadamente el 40% ocurre en niños de edades entre 3 - 5 años de edad.<sup>2,3,4,5,6</sup>

En los últimos años, el progreso en el tratamiento de las enfermedades malignas de la infancia ha sido muy significativo, debido, entre otras razones, al mejor conocimiento de la patología oncológica infantil y a una evidente mejoría en los tratamientos actualmente disponibles, lo que se ha traducido en una tasa de curación más alta. Durante este tiempo, a medida que sobreviven más niños, han ido emergiendo las consecuencias de los tratamientos, lo que nos obliga a un seguimiento estrecho y continuo de los pacientes, ya que los efectos del tratamiento de cáncer representan no sólo efectos agudos, sino también tardíos, como la aparición de consecuencias físicas, psicológicas, intelectuales y sociales.<sup>3</sup>

Las modalidades de tratamiento más importantes en el campo de la oncología son: intervención quirúrgica, radioterapia y quimioterapia.<sup>6</sup>

El daño de la terapia esta relacionado con algunos factores, particularmente con la dosis total recibida, el tiempo total de tratamiento, volumen involucrado, la edad

del paciente al momento del tratamiento, con un mayor daño en niños y adolescentes.<sup>3,5,7</sup>

### V.1.1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

La LLA es un cáncer de médula espinal o de células blancas, una agregación linfoblástica anormal en médula espinal que resulta en una falla en la producción de medula ósea.<sup>6</sup> Son neoplasias hematológicas que se caracterizan por la proliferación y el crecimiento incontrolado de células linfoides o mieloides inmaduras.<sup>2</sup>

De esta forma son las enfermedades malignas más frecuentes de la infancia. Las dos principales leucemias incluyen leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda.<sup>3,8</sup>

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 o infecciosos (virales) y da origen a precursores poco diferenciados que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y que poco a poco se vuelven una célula predominante en la médula ósea.<sup>2</sup>

Niños de 1 – 10 años de edad con baja cuenta de células blancas, usualmente tienen el mejor pronóstico y son designados como pacientes de riesgo estándar;

niños menores de 12 meses y mayores de 10 años con alto porcentaje de células blancas son designados como pacientes de alto riesgo; los niños y adolescentes con alto riesgo son tratados de forma más intensiva. El tratamiento para LLA generalmente incluye un número de quimioterapias que son administradas sistémicamente, ya sea por vía intramuscular, intravenosa o bucal.<sup>6</sup>

La LLA representa aproximadamente el 75 – 80% de todos los casos.<sup>3,4</sup> Éste tipo de leucemia puede ocurrir a cualquier edad, aunque el pico de incidencia es alrededor de los 4 años de edad. La etiopatogenia de ésta enfermedad es desconocida, aunque existen factores ambientales como cúmulos geográficos y genéticos.<sup>3</sup> Es asociada en algunos estudios con un estatus socioeconómico alto.<sup>8</sup>

Existen diversas hipótesis, en general comunes para toda oncología:<sup>3</sup>

- a) Teoría viral: la leucemia sería una reacción específica del sistema leucopoyético ante la infección por un virus, teoría que las experiencias en animales permiten colocar en primer lugar.
- b) Teoría humoral: considera la leucemia como una neoplasia maligna que en lugar de afectar otro órgano radica en la médula ósea y más específicamente en el sistema linfopoyético, se produciría probablemente por distintos estímulos como infecciones, radiación, etc. quizá sobre una predisposición genética. Ésta predisposición se vería apoyada por el acúmulo de leucemia aguda en ciertas familias, por ello, los hermanos de pacientes con LLA tienen un riesgo cuatro veces superior de desarrollar la enfermedad, si se les compara con la población general.

- c) Teoría inmunológica: se encuentra con cierta frecuencia antecedentes de infecciones repetidas y a veces déficit inmunitario, congénito o adquirido. Por otra parte, se ha señalado que algunos niños leucémicos habían recibido previamente radiaciones con fines diagnósticos o terapéuticos, así como el abuso de antibióticos y ciertos fármacos como sulfamidas, fenilbutazona e inmunosupresores.<sup>3</sup>

#### V.1.2. MANIFESTACIONES GENERALES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Las manifestaciones clínicas de LLA son muy variables y dependen de la edad del paciente, del sitio de origen y del ritmo de crecimiento de las células leucémicas, de la magnitud de diseminación, del grado de compromiso intramedular por las células leucémicas, del intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico y de la capacidad del huésped para “montar” una respuesta inmunitaria. Los signos y síntomas generales más comunes son anemia, neutropenia y trombocitopenia.<sup>2</sup>

Los motivos de consulta iniciales suelen ser: fiebre, palidez, púrpura, gingivorragia, hematomas, petequias, úlceras y dolor.<sup>1,3</sup> El comienzo puede ser insidioso o brusco y los niños pueden presentar una o varias manifestaciones, siendo éstas a su vez de diferente grado de intensidad. En casos extremos el inicio puede ser fulminante, con fiebre elevada, postración intensa, anemia, dolor sordo inespecífico e incluso generalizado y presencia de abundantes fenómenos hemorrágicos en la piel. En otras ocasiones el comienzo puede surgir como una

infección generalizada grave, con cefaleas, dolor en extremidades, lesiones ulcerosas en boca, etc. La rapidez con la que los síntomas progresan varían de forma considerable de un paciente a otro. Cuando se ha establecido la enfermedad en forma clara se pueden apreciar en la anamnesis y exploración física manifestaciones como palidez, astenia, fiebre, púrpura, dolor osteoarticular, adenopatías, entre otras. Los trastornos hemorrágicos son cutáneos, en forma de petequias o equimosis, o bien, en otras localizaciones (epistaxis, gingivitis, hematurias, melena, hemorragias oculares y de mucosas).<sup>3</sup>

Los pacientes afectados por leucemia presentan, en el 69% de los casos, complicaciones en la cavidad bucal.<sup>9</sup> Estas manifestaciones se pueden considerar como patognomónicas de la enfermedad en curso. El papel interceptivo del odontopediatra en fases iniciales, donde se manifiesta la enfermedad, es de gran importancia. Como sintomatología bucal precoz de la enfermedad puede manifestarse un síndrome característico (aunque no patognomónico), llamado Síndrome “Numb Chin” (NCS), causado por una lesión infiltrativa del área mandibular.<sup>9</sup> La sintomatología de NCS se puede resumir en:

- Parestesia o hipoestesia de la zona inervada por el nervio mentoniano.
- Dolor en la zona del foramen mentoniano.
- Los órganos dentarios homolaterales a la lesión pueden presentar parestesia y dolor a la oclusión, a la percusión y/o a la movilidad, así como variaciones en la sensibilidad dental a las pruebas térmicas (menor o anulada).

- Posible extrusión bilateral de los molares puesta en evidencia con una mordida abierta.
- Radiográficamente, se presenta destrucción de la cresta alveolar, aumento en el espacio del ligamento periodontal, disminución o pérdida de la lámina dura.<sup>9</sup>

El síndrome de NC probablemente esté causado por:

- Compresión del nervio por infiltrados tumorales mandibulares.
- Invasión de las células tumorales en los nervios del cráneo.
- Implicación de la raíz trigeminal en los tumores metastásicos de las meninges.<sup>9</sup>

Algunas otras manifestaciones bucales en leucemias son: parálisis del hipogloso, neuropatía del trigémino, tumefacción de glándulas salivales, parestesias, petequias, hemorragias gingivales.<sup>9</sup>

Las complicaciones bucales frecuentes en pacientes pediátricos con leucemia son hipertrofia gingival debido a la infiltración de células leucémicas y las ulceraciones gingivales, producto de infecciones con microorganismos de la flora normal en pacientes neutropénicos. La gingivitis asociada a placa es aparentemente la más común de las enfermedades periodontales y constituye una respuesta inflamatoria caracterizada por enrojecimiento, edema, sangrado, cambio del contorno del tejido gingival, pérdida de adaptación del órgano dentario e incremento del fluido crevicular. La biopelícula microbiana acumulada en la superficie dental es el principal factor etiológico de las enfermedades periodontales. Un desequilibrio

entre los microorganismos y mecanismos de defensa del huésped provoca el desarrollo de cambios patológicos en el periodonto, los cuales pueden ser agravados por enfermedades sistémicas. En pacientes con dicha enfermedad, cualquier tejido u órgano puede estar directamente infiltrado (pulpa, periodonto, mucosa, etc).<sup>9,10</sup>

### V.1.3. TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA

La QT es el uso de productos farmacológicos antineoplásicos con actividad citotóxica. Los antineoplásicos son únicos entre los productos farmacéuticos pues se aplican con la intención de aprovechar diferencias sutiles en la biología celular entre la célula maligna y la normal.<sup>1,6</sup> Generalmente se emplean para prevenir y erradicar la proliferación de células cancerígenas.<sup>6,7,11</sup> La mayor parte de los agentes citotóxicos actúan al afectar la síntesis o función del ácido desoxirribonucleico (DNA) de las células en fase de proliferación o síntesis o en las fases inmediatamente previas a ésta, pero sin afectar las células en fase de reposo; desde el punto de vista farmacológico, la acción de los citostáticos se relaciona con la concentración del medicamento y con el tiempo de exposición a éste.<sup>1,6</sup>

Pinkel, uno de los pioneros de la quimioterapia oncológica, afirmaba hace algunos años que el único factor pronóstico verdadero en la LLA es el tratamiento; una LLA que no recibe tratamiento es invariablemente mortal, sin embargo, una LLA que

recibe el tratamiento correcto e individualizado tienen muchas posibilidades de cursar favorablemente.<sup>15</sup>

Éstos agentes son administrados de forma intravenosa, intramuscularmente o dentro del fluido espinal (intratecal).<sup>6,11</sup> La QT inyectada intratecalmente (metotrexate, citarabina) es altamente efectiva como terapia primaria o preventiva para linfoma o algunos tipos de leucemia como una forma de QT regional, tiene la ventaja de liberar una alta concentración de la droga con bajas dosis y por lo tanto, con una toxicidad sistémica baja, sin embargo tiene la desventaja de que en repetidas punciones, es dolorosa. La severidad de la toxicidad de las drogas anticancerosas refleja su mecanismo no selectivo de acción y énfasis en la intensidad de la dosis para maximizar la destrucción de células tumorales. La búsqueda de drogas más selectivas y menos tóxicas y la combinación entre ellas debe continuar.<sup>14</sup>

Existe un número de efectos adversos asociados a la quimioterapia, algunos de los cuales ocasionan que los niños se sientan transitoriamente más enfermos que con la propia enfermedad. Los medicamentos empleados en los protocolos de QT actúan impidiendo la entrada de las células al ciclo de reproducción, por lo que la administración de drogas puede durar lo suficiente como para llevar a las células malignas a una tasa de crecimiento cero.<sup>11</sup> Entre los medicamentos empleados se encuentran drogas citotóxicas y antimetabolitos, agentes alquilantes alcaloides vegetales y hormonas, los más utilizados son la vincristina, citarabina, metotrexato, hidroxiaurea, 6-mercaptopurina, daunorubicina, inmunomoduladores

como el interferón  $\alpha$ , ciclofosfamida o el busulfán, y hormonas como la prednisona.<sup>5,11,12,13</sup> Las drogas empleadas en QT pueden causar daño tóxico directo a la función de células normales.<sup>13</sup> En general, todos los agentes son administrados a la máxima dosis tolerada, esto implica que existe alguna toxicidad clínica pero no la suficiente para interferir con la actividad normal del niño o producir una secuela permanente.<sup>5,14,15</sup>

El modelo de curación de cáncer, esta basado en el exitoso modelo de curación de infecciones bacterianas. Ésta estrategia intenta explotar diferencias entre células huésped cancerígenas y normales y de esta forma, erradicar a todas las células cancerígenas en el cuerpo. Las drogas anticancerosas son más efectivas cuando son administradas en sistema adyuvante. El objetivo de la QT adyuvante es prevenir una metástasis mediante la eliminación de depósitos de tumores micrometastásicos que están presentes al momento del diagnóstico en pulmones, hueso, nódulos linfáticos y otros sitios.<sup>14</sup>

Hasta 1960 la quimioterapia era usada como paliativo, pues ofrecía reducción de síntomas y en el mejor de los casos, extendía la vida unos años más. Ahora es evidente que la quimioterapia puede curar leucemia, Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin y que el uso de la quimioterapia en combinación con cirugía, radiación o ambas tiene un aumento significativo en los rangos de supervivencia en niños con tumor de Wilm, rhabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, entre otros.<sup>5</sup>

Los avances realizados pueden distribuirse en los siguientes periodos:<sup>1</sup>

- Primer periodo de 1945-1960. Uso de medicamentos como agentes únicos. Criterios de respuesta y toxicidad, desarrollo del concepto de dosis óptima.
- Segundo periodo de 1960-1970. Desarrollo y aplicación clínica de los conceptos de cinética celular. Desarrollo conceptual de quimioterapia combinada.
- Tercer periodo a partir de 1970. Surge el concepto de tratamiento multidisciplinario del cáncer, incluye la terapéutica con intervención quirúrgica en sus diversas modalidades y formas.<sup>1</sup>

El primer agente efectivo no fue descrito sino hasta 1946, cuando se observó que la mostaza nitrogenada causaba un retroceso de la enfermedad en pacientes con linfoma. En 1948, Farber y cols. reportaron una eficacia clínica de aminopterín, un antagonista del ácido fólico que produce remisión en niños con leucemia. Eventualmente, el aminopterín fue reemplazado por otro antifolato, amethpterín (metotrexate), el cual resultó menos tóxico y fácil de regular. La efectividad de la purina antagonista 6-mercaptopurine fue subsecuentemente descrito por Burchenal en 1953. En 1949, Pearson observó que la cortisona y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) tienen actividad antileucémica, pero no fue hasta 1954 que Fessas estableció claramente la eficacia clínica de los corticoesteroides.<sup>5</sup>

La toxicidad de las drogas, en general, pueden ser separadas en tres grupos:<sup>13</sup>

- a) Toxicidad aguda: Estas toxicidades agudas ocurren después de horas de la dosis y usualmente son reversibles. Las más comunes son náusea, vómito, fiebre, anafilaxis, mielosupresión, alopecia, mucositis gastrointestinal, reacciones alérgicas o cutáneas, ulceración local por extravasación subcutánea de la droga. Algunas drogas tienen toxicidades únicas que afectan órganos o tejidos específicos como cardiotoxicidad, cistitis hemorrágica, neuropatía, entre otras.<sup>13,14</sup>
- b) Toxicidad intermedia o retardada: Observada dentro de semanas o meses, puede ser secundaria, cuando interfiere con el crecimiento y división de células normales o directa, debido a los defectos en la función celular.<sup>13,14</sup>
- c) Toxicidad tardía: se observa después de años, por ejemplo, oncogénesis debido a una alteración cromosómica. Algunas de estas toxicidades tardías son acumulativas (después de dosis múltiples) y en algunos casos no son completamente reversibles.<sup>13,14</sup>

Un gran porcentaje del tiempo oncológico es gastado en proveer cuidados de soporte a pacientes experimentando toxicidades agudas y a largo plazo. Un número de abordajes terapéuticos se han involucrado para atenuar dichas toxicidades y para hacer la terapia más tolerable. Algunas drogas que producen mucositis son: busulfán, metotrexate, mercaptopurina, antraciclinas, dactinomycin.<sup>14</sup>

Existen 4 fases de tratamiento en la terapia de LLA: Inducción a la remisión, consolidación, terapia de intensificación y mantenimiento.<sup>4,5,7,12,15</sup> La duración del tratamiento con QT depende de cada paciente usualmente es de 18 a 30 meses.<sup>4</sup> El programa de tratamiento de los pacientes de riesgo estándar comprende QT de inducción hasta la desaparición de células leucémicas identificables de la médula ósea, tratamiento de consolidación, seguido de intensificación en los casos de alto riesgo y QT de mantenimiento.<sup>3,15</sup>

### **Tratamiento de Inducción.**

La terapia de inducción a la remisión esta diseñada para inducir y asegurar una completa remisión, la cual es definida como la ausencia de células leucémicas en la examinación convencional de sangre o ausencia de signos y síntomas clínicos de la enfermedad. Una rápida inducción a la completa remisión es esencial para un exitoso control a largo plazo para LLA. Una remisión parcial no es clínicamente valorada, por lo tanto, se debe intentar erradicar tantas células leucémicas como sea posible, utilizando quimioterapia suficientemente intensiva pero no tóxica como para producir una excesiva morbilidad o incluso mortalidad en el proceso.<sup>5,15</sup> Las células leucémicas de aproximadamente 90% de los pacientes con LLA son altamente sensibles a la QT al momento del diagnóstico.<sup>5,15</sup>

Tiene una duración de 4 – 6 semanas,<sup>5</sup> se basa en cuatro diferentes drogas: dexametasona o prednisolona, vincristina, L- asparanginasa y/o antraciclina. En pacientes de riesgo intermedio y alto, la inducción es intensificada con citostáticos adicionales para incrementar la calidad de la remisión. Más del 95% de los niños

logran la remisión durante esta fase.<sup>3,7</sup> Menos del 5% requieren otras 2 semanas de inducción.<sup>3</sup>

La necesidad de continuar un tratamiento sistémico durante el periodo de post inducción de completa remisión fue establecido en 1950. Aur y cols. estipularon la primer evidencia clara de continuar la terapia, sumando una efectiva inducción y un régimen profiláctico del SNC, dando como resultado un considerable porcentaje de pacientes que podría sanar. Los esfuerzos por definir la combinación óptima de drogas, horario de administración y duración del tratamiento aún continúan. Debido a que el tratamiento antileucémico se da por aproximadamente 2 a 3 años el paciente se encuentra inmunosuprimido y es predispuesto a infecciones oportunistas.<sup>5,15</sup>

### **Tratamiento de Consolidación.**

La fase de consolidación es un periodo en el que se administra un tratamiento intensivo inmediatamente después de finalizar el tratamiento de inducción, que es muy efectivo sobre todo en pacientes de alto riesgo. La importancia de esta fase no se discute, pero aún existen controversias en cuanto a la duración y a los fármacos utilizados.<sup>15</sup>

### **Tratamiento de Intensificación.**

Un importante concepto en la terapia de leucemia es que el tratamiento de intensificación incrementa la destrucción temprana de células y por lo tanto mejora

los resultados finales. La idea de una terapia temprana más agresiva puede llegar a mejorar los resultados finales, especialmente en pacientes de alto riesgo.<sup>5,15</sup>

### **Tratamiento de Mantenimiento.**

Con las nuevas y sofisticadas técnicas de laboratorio, los investigadores han comprobado que en pacientes que están en aparente completa remisión puede existir enfermedad oculta (enfermedad mínima residual). Los mecanismos que han intentado explicar la persistencia de células leucémicas durante la remisión son, entre otros, el desarrollo de resistencias a la QT, la localización de células leucémicas en zonas llamadas “santuarios” como testículos o el SNC. En la actualidad, la norma general es prolongar el tratamiento un total de 2 o 2.5 años, o incluso 3 años<sup>5,7,15</sup> en el caso de los varones, por su peor pronóstico comparado con el sexo femenino.<sup>15</sup>

La QT no debe ser administrada indefinidamente debido a que todas las drogas empleadas en el tratamiento están asociadas a efectos tóxicos indeseables; los pacientes deben ser monitoreados indefinidamente con periodos de examinación clínica.<sup>5,15</sup>

El control realizado de la extensión del tumor por QT es relacionado con el número de diferentes factores como el espectro de la droga antitumoral, dosis y periodicidad usada, farmacocinética, biología tumoral, cinética celular, adecuada dosis liberada y tolerancia del hésped.<sup>7,14</sup>

Desde el punto de vista farmacológico, los agentes antineoplásicos pueden dividirse en:<sup>1,13,14</sup>

- a) Alcaloides
- b) Alquilantes
- c) Antimetabolitos

Los alcaloides anticancerosos más importantes son los de la VINCA que se obtienen de la Vinca rosea (vincristina, vinblastina, vindesina), los cuales pueden provocar toxicidad primaria de la médula ósea y mucositis. A los agentes alquilantes pertenecen las mostazas nitrogenadas (mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, mefalán, clorambucil), y las nitrosureas (lomustina, carmustina), el cisplatino y sus análogos, y el busulfan, que producen entre otras alteraciones, mucositis bucal. Los antimetabolitos son agentes antineoplásicos clásicos, este grupo de medicamentos es amplio, incluye antifólicos cuyo principal representante es el metotrexate, el agente activo mejor conocido, el cual, ocasiona entre otros efectos secundarios mucositis.<sup>1,13,14</sup>

#### V.1.4. EFECTOS SECUNDARIOS

El tipo de toxicidad que presenta la quimioterapia es agudo y generalmente transitorio, aunque ocasionalmente puede persistir. Los órganos que se ven más afectados son aquellos con un alto índice de replicación tales como médula ósea, mucosa digestiva, testículos, epidermis, etc.<sup>3,11</sup> menos susceptibles son aquellas

células que se replican lentamente o no lo hacen en absoluto, por ejemplo, neuronas, células musculares o tejido conectivo. Sin embargo, la QT no actúa localmente, sino que lo hace de manera sistémica; esto presenta el inconveniente de que sus efectos adversos también lo son, pero permite luchar de manera efectiva contra la diseminación de la enfermedad. Aunque los niños parecen tolerar los efectos agudos del tratamiento mejor que los adultos, el niño en edad de crecimiento, puede ser más vulnerable a los efectos tardíos, tales como efectos en el crecimiento, fertilidad y función neuropsicológica.<sup>3</sup>

Éstas drogas no discriminan entre células sanas y malignas.<sup>11</sup> Entre las principales reacciones adversas observadas se encuentran náuseas, vómito, dificultad para comer (la disfagia puede generar estados de malnutrición), infecciones micóticas como candidiasis, lesiones en la mucosa bucal, hemorragias, hipofunción de las glándulas salivales.<sup>3,6,11,18</sup> Se ha demostrado que las complicaciones bucales después de la quimioterapia son tres veces mayor en pacientes pediátricos que en adultos.<sup>1,3</sup>

Las hemorragias son la causa más común de complicaciones gastrointestinales en pacientes con LLA, usualmente causadas por trombocitopenia o por los efectos tóxicos de la QT en la mucosa gastrointestinal.<sup>3,5</sup>

Se ha reportado un alto riesgo de malformaciones en fetos cuando la QT es administrada durante el primer trimestre de embarazo; la formación dental en órganos dentarios primarios comienza de la semana 11 a la 14 de vida

intrauterina, de ésta manera los órgano dentarios pueden ser afectados durante el segundo y tercer trimestre de embarazo.<sup>17</sup>

En un estudio realizado por Herrera y cols. se encontró que el síndrome metabólico encuentra un terreno fértil para su establecimiento en el paciente con cáncer que recibe tratamiento con QT. Dentro de los principales problemas de salud pública en éste siglo, el síndrome metabólico ocupa un lugar relevante. El síndrome se conoce como aquella condición clínica que incluye diferentes grados de hipertensión, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica y obesidad.<sup>19</sup>

#### V.1.5. ALTERACIONES BUCALES DEL TRATAMIENTO

##### CON QUIMIOTERAPIA

La cavidad bucal constituye frecuentemente un importante foco de complicaciones en los pacientes bajo tratamiento anticanceroso.<sup>11,20</sup>

El advenimiento de nuevas técnicas de diagnóstico, laboratorio y gabinete, así como el desarrollo de nuevos fármacos utilizados en la terapéutica a largo plazo, han conducido a una nueva esperanza en el pronóstico de pacientes con LLA. Por desgracia, como consecuencia de la enfermedad, de los recursos terapéuticos empleados o como complicaciones causadas por el medicamento y sus efectos colaterales, se hace necesario utilizar terapias de apoyo o de prevención ya sea antes, durante o después del tratamiento oncológico de base. Con una elevada

frecuencia, el paciente pediátrico con cáncer sufre trastornos estomatológicos que pueden ser leves, moderados o intensos, los cuales constituyen un sufrimiento adicional al de la enfermedad básica, así como las anomalías de una complicación mayor si no son atendidas con eficacia y rapidez. Por este motivo el odontopediatra debe estar preparado para tratar a dichos pacientes, identificar a aquellos en riesgo de desarrollar complicaciones, tratar adecuadamente las que están presentes y establecer la terapéutica antes, durante y después del tratamiento para que en la medida de lo posible se evite su aparición.<sup>1,21</sup>

Las complicaciones bucales más frecuentes por efectos de la terapia con QT son estomatitis (mucositis bucal), gingivitis, dolor orofaríngeo, xerostomía, sensibilidad dentaria y gingival, ulceración, hemorragia gingival, parestesia, disgeusia e infecciones bucales.<sup>9,11,21-37.</sup>

Aproximadamente el 80% de los pacientes tratados con QT desarrollarán algún tipo de complicación y secuela a nivel de cavidad bucal,<sup>31</sup> además del efecto adverso que ello implica sobre la capacidad para alimentarse, hablar y controlar la salivación; el tratamiento de cáncer puede conllevar implicaciones de mayor importancia, especialmente en lo concerniente a contraer septicemias. Es importante resaltar que muchos de los problemas bucales asociados al tratamiento del cáncer pueden prevenirse o disminuirse mediante cuidados previos y durante las fases del tratamiento. Los pacientes sufren malestar generalizado y sequedad de la mucosa. Cualquier zona sometida a traumatismo puede ulcerarse, la mucositis resulta extremadamente molesta al paciente y puede llegar a reducir la

ingesta bucal. Se trata de un fenómeno autolimitante y generalmente se resuelve en 2-3 semanas tras finalizar el tratamiento.<sup>38</sup>

En el hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI, se aplican en promedio 100 tratamientos con quimioterapia al día, lo que representa anualmente 25,670 tratamientos; se administran 561 tratamientos de radioterapia a la región de cabeza y cuello anuales. Sumando lo anterior a pacientes pediátricos sobrevivientes a procesos neoplásicos que recibieron QT, daría un universo sólo en IMMS siglo XXI, de 20,000 pacientes anuales susceptibles de desarrollar complicaciones orales.<sup>31</sup>

El daño por quimioterapia esta relacionado directamente con el tipo de droga, dosis, frecuencia o ingestión y la susceptibilidad de las células al momento de recibir el tratamiento.<sup>39,40,41</sup> Los odontoblastos y ameloblastos en fases susceptibles del ciclo celular son dañados fácilmente. Las células en etapas no proliferativas (segundos y terceros molares permanentes en niños) no son afectados y pueden desarrollarse normalmente. Los defectos dentales atribuidos a la quimioterapia incluyen detención del desarrollo radicular, inhibición del desarrollo de dentina y defectos del esmalte. La cronología de erupción parece no afectarse por dicha terapia.<sup>41</sup> en un estudio realizado por Welbury y cols. se presentó evidencia de que la QT si afecta el desarrollo dental.<sup>39</sup>

La incidencia y grado de severidad de las anormalidades dentales encontradas en niños que sobreviven al cáncer depende también de la etapa de histogénesis dental.<sup>40</sup> Los tejidos bucales y dentales pueden ser afectados de un modo que

interfieren con la calidad de vida. Apicalmente los odontoblastos no muestran efectos; el tamaño y forma de la corona no son afectados. A dosis altas y repetidas de algunos agentes como la ciclofosfamida, pueden resultar en agenesia radicular; el uso intenso y repetido de quimioterapia al momento de la formación de tejido duro puede ocasionar agenesia dental. Algunos agentes quimioterapéuticos también pueden afectar la maduración en la secreción de odontoblastos y ameloblastos.<sup>41</sup>

Sonis y cols. reportaron que los niños tratados antes de los 5 años de edad pueden presentar anomalías dentales más severas.<sup>42</sup>

En un estudio retrospectivo realizado por Nilza y cols. encontraron que la taurodoncia fue la anomalía dental más frecuente encontrada en niños y adolescentes bajo tratamiento con quimioterapia; también observaron microdoncia, anodoncia y macrodoncia.<sup>40</sup> La hemorragia gingival se exagera por higiene bucal deficiente.<sup>2</sup>

#### V.1.5.1. ALTERACIONES DE LA MUCOSA BUCAL

Recordemos que la cavidad bucal es uno de los medios más contaminados del cuerpo. La mucosa está bañada en saliva, conteniendo en su microbiota bacterias, hongos y virus.<sup>42</sup>

La mucositis bucal o estomatitis es consecuencia de los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos.<sup>24-26,29-32,35,37,43</sup> Es una inflamación de las membranas

mucosas de la cavidad bucal y orofaringe caracterizada por eritema, edema y atrofia (figs.1,2), progresando a ulceración.<sup>21</sup> La frecuencia y severidad de la estomatitis esta influenciada por edad, estado nutricional, microbiota bucal, estado de salud bucal e higiene, función secretoria salival y el conteo de neutrófilos, entre otros; cada uno aumentando o disminuyendo la severidad de la mucositis.<sup>21,44,45</sup> La frecuencia de estomatitis también varia con los protocolos de QT y malignidad.<sup>45</sup>

Los síntomas iniciales son sensación de quemazón, sequedad de la boca, picazón de labios, dolor principalmente al comer, la mucosa bucal se torna eritematosa, se afecta el paladar blando, la faringe, el tejido sublingual y la mucosa en general, las úlceras se unen y forman grandes zonas de ulceración.<sup>1,21</sup>

La morbilidad asociada con mucositis incluye dolor moderado a severo, hemorragias y alto riesgo de infecciones locales o sistémicas;<sup>12,22,38,44</sup> puede conducir a una malnutrición debido a que la deglución y la higiene bucal se vuelven complicadas.<sup>12,21,43</sup> Estos efectos en ocasiones requieren de que el paciente sea puesto bajo nutrición parenteral y con analgésicos narcóticos intravenosos, llegando a alargar su hospitalización. Es generalmente un evento agudo, los primeros síntomas aparecen alrededor de los 3-5 días después de la infusión de la droga, la ulceración es notada un par de días después y resuelve dentro de dos semanas.<sup>21,45</sup> La continúa administración de metotrexate en presencia de úlceras bucales pueden resultar en ulceración del tracto gastrointestinal y hemorragia masiva.<sup>5,21</sup> La estomatitis ulcerativa puede causar

también suspensión temporal o permanente de la terapia, resultando en una respuesta reducida del tumor y comprometiendo los resultados.<sup>44</sup>

La estomatitis es un proceso biológico que ocurre en cuatro fases:

- a) Fase vascular/inflamatoria.
- b) Fase epitelial
- c) Fase bacteriológica/ulcerativa
- d) Fase de curación o cicatrización<sup>46</sup>

#### **Fase vascular/inflamatoria.**

Esta fase se desarrolla durante la primer semana de tratamiento y clínicamente se caracteriza por la aparición progresiva de enrojecimiento, edema, lesiones eruptivas y provoca dolor leve.<sup>33</sup>

#### **Fase epitelial.**

Durante esta fase aumenta el dolor y empeora la calidad de vida del paciente, pues se observa una erosión del epitelio de la mucosa.<sup>33</sup>

#### **Fase bacteriológica/ulcerativa.**

Las lesiones eruptivas en mucosa pueden progresar a úlceras; en esta fase se produce con frecuencia la colonización de gérmenes gram negativos, hongos, lactobacilos o estreptococos mutans.<sup>33</sup>

### **Fase de curación o cicatrización.**

Con la desaparición de estímulos desencadenantes, la adecuada recuperación hematológica y el restablecimiento de la flora habitual se produce la reparación de la mucosa. Esta fase ocurre entre 3-6 semanas después del fin de la terapia.<sup>33</sup>

En un estudio realizado por Zambrano y Viera, reportaron 62,5% de mucositis bucal inducida por metotrexate en pacientes pediátricos con LLA.<sup>30</sup>

Se ha concluido que mientras el curso de mucositis puede ser influenciado por la contaminación local, ningún cambio en la saliva o en la microflora son significativos en la etiología primaria de la mucositis bucal.<sup>42</sup> McCarthy y cols. identificaron que la xerostomía era de los mayores factores predisponentes para desarrollar estomatitis.<sup>21,45</sup> Ha sido postulado que el epitelio en pacientes pediátricos puede tener tiempos de recambio más rápidos que los observados en adultos.<sup>44</sup>

Aproximadamente el 40% de los pacientes desarrollan estomatitis y aproximadamente el 50% de éstos pacientes desarrollan severas lesiones dolorosas requiriendo modificación en el tratamiento, incluso, analgesia parenteral. Puede resultar más severo con alguna infección bucal, en particular por virus herpes simple. La mucosa no queratinizada es la más afectada incluyendo la mucosa labial, bucal, paladar blando, piso de boca y la superficie ventral de la lengua. El índice de mucositis establecido por la Organización Mundial de la Salud es: grado 1= eritema, sensación desagradable, mucosas enrojecidas; grado 2= eritema, úlceras, puede deglutir sólidos; grado 3= dolor significativo, sólo es

posible dieta líquida; grado 4= Dolor intolerable, imposibilidad para deglutir, alimentación parenteral obligatoria.<sup>16,21,47,48</sup>

En un estudio realizado por Karis y cols. se encontró una alta incidencia de mucositis, sus hallazgos sugieren que un incremento en el nivel de ansiedad es un factor de riesgo para mucositis bucal en combinación con una cuenta baja de neutrófilos (neutropenia); la ansiedad y el estrés están asociados a citoquinas pro-inflamatorias.<sup>16</sup>

Se puede producir en cualquier tramo del tubo digestivo: glositis, esofagitis, estomatitis, ileitis, colitis y proctitis. Los citotóxicos que la producen son principalmente: metrotexate, actinomicina-D, adriamicina, vincristina, bleomicina, mostaza nitrogenada, vimblastina e hidroxiurea.<sup>3</sup>

Una dosis que produce varias reacciones bucales en algunos pacientes puede no causar efectos en otros, recibiendo el mismo régimen de tratamiento. Actualmente, algunos estudios tratan de identificar y cuantificar el impacto de los factores de riesgo y tener la oportunidad de prevenir a tiempo estas complicaciones. En particular, se sabe muy poco acerca de los factores de riesgo para estomatitis en niños. Berger y cols. reportaron una incidencia significativamente alta de estomatitis en pacientes con cáncer con poca higiene bucal y problemas pre-existentes bucales, debido a la patogenicidad de la flora. En estudios realizados por Sloan, Vokurka y Zalcborg han revelado una alta incidencia de mucositis bucal en mujeres, mientras Chiara y cols. reportaron una alta incidencia en hombres, sin embargo en el estudio realizado por Vera-Llonch no se encontró una asociación

entre el género y mucositis bucal. Hickey y cols. indicaron que la toxicidad de los agentes quimioterapéuticos es influenciada por el estatus nutricional del paciente. En el estudio realizado por Karis y cols. se encontró una asociación entre el bajo peso corporal y el desarrollo de mucositis bucal; en contraste, Huang y cols. no encontraron asociación entre los cambios de peso corporal y el grado de mucositis. Cruz y cols. tampoco aprobaron la asociación entre el estado nutricional al inicio del tratamiento con QT, a los 8 y 15 días y el desarrollo de estomatitis en niños.<sup>16,47,65,66,67,68</sup>

En un estudio realizado por Zambrano y cols. concluyeron que los pacientes pediátricos con LLA y desnutrición proteica, que reciben terapia endovenosa con vitamina C, complejo B y oligoelementos no muestran diferencias significativas en la incidencia y severidad de la mucositis bucal al compararlos con pacientes pediátricos con LLA sin desnutrición proteica; estos resultados sugieren que la terapia nutricional puede aumentar la tolerancia a la QT en pacientes con trastornos nutricionales.<sup>34</sup>

En un estudio realizado por Clarke y cols. se encontró que la administración tópica de proteínas de leche bioactivas (WGFE-A) a la mucosa reduce significativamente la severidad de mucositis en hámsters cuando es aplicada antes de la QT (protocolo profiláctico). En contraste, la proteína WGFE-A administrada continuamente después de la QT no provee algún beneficio. Los mecanismos de protección de la proteína WGFE-A administrados al principio y durante el tratamiento con QT probablemente representa la combinación de efectos de

diferentes factores de crecimiento y proteínas bioactivas, las cuales ofrecen actividad anti-infecciosa, anti-proliferativa y anti-apoptósica. La administración de extracto de leche natural al momento del tratamiento con QT puede ser usado para reducir los síntomas de mucositis en el régimen de terapia citotóxica estándar o alternativamente, para incrementar la dosis de agentes quimioterapéuticos, por medio del mejoramiento del pronóstico del paciente.<sup>49</sup>

El manejo actual de las complicaciones bucales de la terapia del cáncer primordialmente consiste en paliativos<sup>50</sup> y prevención de la infección. El tratamiento es sintomático, con antisépticos y anestésicos tópicos y una higiene bucal extrema. Es importante una buena hidratación y en ocasiones es necesaria una alimentación parenteral hasta la resolución de las lesiones.<sup>3</sup> Los programas de higiene bucal son comúnmente recomendados para reducir la cantidad y actividad de microflora y prevenir o reducir la incomodidad asociada con la estomatitis.<sup>43</sup> Pacientes con buena salud bucal, quienes mantienen una escrupulosa higiene durante el tratamiento de cáncer, tienden a presentar menos episodios de mucositis que los pacientes con deficiente higiene bucal. Se ha observado que los pacientes de la misma edad, teniendo el mismo tumor, recibiendo la misma dosis y forma de quimioterapia y con un estatus bucal equivalente no desarrollan mucositis en la misma frecuencia.<sup>38</sup>

Pueden ser utilizados anestésicos locales para aliviar los síntomas; para ulceraciones leves, una preparación tópica como Dyclone (0.5%) con benadryl (37.5 mg.) y difenhidramina (30 ml), puede ser suficiente, mientras que otros

pacientes pueden requerir codeína o morfina para controlar el dolor hasta llegar a aliviar las úlceras.<sup>12,21</sup>

Kaolin pectin, combinado con difenhidramina los cuales son antagonista histamínico y anestésico local, puede reducir el dolor bucal. La vitamina E probablemente actúa como antioxidante, aunque estos efectos antioxidantes son relativamente poco convincentes, la inducción de estomatitis en tratamiento con QT es significativamente más corta en pacientes tratados con vitamina E tópica.<sup>43</sup>

#### V.1.5.2. ALTERACIÓN DE LAS GLANDULAS SALIVALES

La saliva protege a la mucosa bucal y órganos dentarios, debido a sus propiedades de lubricación, antimicrobial, neutralización de ácidos, solubilización y remoción de restos alimenticios y bacterias.<sup>18</sup> Se requiere un adecuado fluido salival para mantener la salud bucal. Las glucoproteínas salivales disminuyen la permeabilidad de la mucosa bucal y proveen lubricación facilitando la fonación, masticación y deglución; la actividad antimicrobial de lisozimas, lactoperoxidasas, inmunoglobulinas y lactoferrinas en saliva ayudan a mantener la salud bucal de la mucosa, éste mecanismo protector se encuentra comprometido en pacientes con reducción de fluido salival, quienes tienen un aumento en el riesgo de ulceración bucal debido al trauma e infección.<sup>21,45</sup>

La xerostomía es la sensación subjetiva que el paciente autopercibe ante la escasez o carencia absoluta de saliva en la cavidad bucal. También es

denominada asialorrea o boca seca, en ningún caso constituye una entidad clínica por si misma, sino más bien una manifestación de la disfunción del aparato glandular. Fue descrita por primera vez por Bartley en 1868, el cual estableció una relación entre la sintomatología presentada en pacientes que la padecían y la repercusión de ésta en la calidad de vida de los mismos. El origen de éste trastorno es múltiple, pudiendo ser resultado de una alteración localizada sobre las glándulas productoras de saliva, o bien, el resultado de un desequilibrio o alteración de índole sistémica.<sup>51</sup>

El tratamiento con QT tiene menos efectos a largo plazo en las glándulas salivales. Dicho tratamiento puede inducir hiposalivación (Fig.3) que incrementa la actividad de proteasas, enzimas que propician el desarrollo de úlceras típicas.<sup>11</sup> La acción de las drogas altera temporalmente el mecanismo cualitativo y cuantitativo de la saliva, reduciendo la amilasa salival e inmunoglobulina A, aumentando la viscosidad salival, en consecuencia los pacientes refieren ardor y dolor en la boca, dificultad para deglutir alimentos secos, dificultad para hablar, disminución del gusto y aumento del consumo de líquidos.<sup>26</sup>

La degradación de la mucosa favorece además la colonización secundaria de bacterias, hongos y la reactivación de virus como el Herpes simple.<sup>11</sup> La xerostomía constituye un efecto colateral frecuente en determinados tipos de QT y acelera la aparición de mucositis.<sup>38</sup> (Fig. 4)

En un estudio realizado por Jensen y cols. se demostró que la QT adyuvante ocasiona una reducción significativa en el fluido de saliva estimulada y no estimulada.<sup>18</sup>

Los sialogogos han sido investigados recientemente como estimulantes para la saliva residual (pilorcapina). Se debe tener extrema precaución con el uso de pilorcapina debido a que se han reportado efectos secundarios como glaucoma y problemas cardiacos.<sup>21</sup>

Los efectos tóxicos relacionados con el tratamiento oncológico pueden incidir en la mucosa ocasionando alteraciones también en el gusto (disgeusia), se ha reportado del 50% al 60%. La pérdida en la percepción gustativa suele ser transitoria y no existen tratamientos específicos recomendables para esta afección, sin embargo, las modificaciones dietéticas y recomendaciones alimentarias durante este proceso pueden disminuir la pérdida de peso y mejorar de forma significativa la calidad de vida del paciente oncológico.<sup>52</sup>

### V.1.5.3. ALTERACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones pueden ser consecuencia de la supresión de la médula ósea por la QT, que lleva a modificaciones cuantitativas y cualitativas de la microflora bucal, o bien, pueden ser causa de mucositis o xerostomía.<sup>26</sup>

La inmunosupresión asociada con algunos tipos de cáncer y su tratamiento pueden favorecer el desarrollo de infecciones locales y sistémicas serias. La

cavidad bucal naturalmente está colonizada por un gran número de microorganismos y constituye una puerta de entrada para algunos de ellos. Las lesiones bucales se observan durante el tratamiento y favorecen la diseminación de agentes infecciosos.<sup>53</sup>

Las infecciones más frecuentes según el agente etiológico son:

### **Infecciones bacterianas.**

Las más comunes son las gram negativas, afectan órganos dentarios, encía y mucosa. La sintomatología habitual esta enmascarada por la mielosupresión.<sup>26</sup>

Las infecciones bacterianas en niños involucran ulceraciones de mucosa debido a la terapia (Fig. 5). Solo un cuidado conservador y de emergencia dental con profilaxis antibiótica puede ser considerada durante los periodos de neutropenia.<sup>22</sup>

### **Infecciones fúngicas.**

La más frecuente es candidiasis, que puede ocurrir en la forma pseudomembranosa caracterizada por placas, o en las formas eritematosa y atrófica crónica. En casos más graves, puede haber sepsis por la diseminación hematógica.<sup>26</sup>

Las infecciones bucales por hongos en fase de mielosupresión tienden a constituir infecciones superficiales de la mucosa bucal por candidiasis ocasionada por *Cándida albicans*, un organismo que se encuentra presente en aproximadamente el 50% de la población normal. La infección bucal por candidiasis produce necrosis superficial con amplia variedad de manifestaciones clínicas, en su mayoría

lesiones blancas de aspecto grumoso (Figs. 6 y 7) que pueden afectar cualquiera de las partes blandas de la cavidad bucal.<sup>38</sup> Los tejidos blandos de los labios, la mucosa labial y bucal, lengua, paladar blando y la mucosa faríngea son involucrados frecuentemente.<sup>22</sup> El hecho de mayor trascendencia clínica de la candidiasis bucal es su potencial de diseminación hacia el esófago y los pulmones. Raramente, los pacientes presentan fiebre cuando la infección por candidiasis, queda limitada a la cavidad bucal. El diagnóstico se basa en el aspecto clínico de las lesiones, la facilidad para eliminar por raspado su superficie necrótica pone en manifiesto la presencia del hongo. El empleo profiláctico de agentes antifúngicos por vía tópica disminuye tanto la frecuencia como la gravedad de las infecciones, si la medicación se instaura simultáneamente con la QT.<sup>38</sup>

### **Infecciones Virales.**

Las infecciones virales también son muy comunes, destacando de ellas las lesiones herpéticas labiales recurrentes, que en pacientes inmunocomprometidos tardan en curar hasta 4 semanas o más.<sup>11</sup> Pueden ser ocasionadas por virus herpes simple o herpes zóster, comprometiendo la mucosa bucal o peribucal.<sup>26</sup>

El virus herpes simple puede dar lugar a infección primaria en pacientes que no habían tenido previamente ningún contacto con el virus o bien infección secundaria a partir de la reactivación del virus latente en los ganglios regionales;<sup>22,38,45</sup> la infección primaria da lugar a un complejo sintomático bucal, caracterizado por gingivitis de instauración brusca, presencia de vesículas en la

mucosa y lengua costrosa, generalmente, éste cuadro va precedido de una fase podrómica de malestar, anorexia y fiebre; puede producirse hemorragia gingival y existir fetidez del aliento. Las infecciones secundarias por herpes, dan lugar a vesículas aisladas, en agrupaciones prioritariamente por fuera de la cavidad bucal o bien a nivel o por dentro de la confluencia mucocutánea. Estas infecciones tienden a ser recidivantes. A pesar de que es rara en el individuo normal, la infección herpética intraoral secundaria puede darse en el sujeto en fase de mielosupresión y se caracteriza por la presencia de grupos de pequeñas vesículas, habitualmente, localizadas a nivel del paladar duro, éstas vesículas habitualmente se rompen, dejando úlceras puntiformes, abiertas, poco profundas y dolorosas.<sup>22,38</sup>

También puede producirse queilitis angular; los pacientes portadores de prótesis removibles pueden desarrollar debajo de sus propias estructuras, infecciones extensas en forma de máculas eritematosas y dolorosas.<sup>38</sup>

Los problemas micóticos o virales en los pacientes sometidos a quimioterapia pueden seguir un curso distinto, por la inmunosupresión que se genera, lo que pudiera dificultar el diagnóstico. Las petequias, lesiones purpúricas y equimosis son frecuentes, se producen por la trombocitopenia observada, por coagulación intravascular diseminada o deficiencia de vitamina K, y por lo tanto, la lengua como los labios o el paladar blando son los sitios mas afectados.<sup>11</sup>

#### V.1.5.4 CARIES

La caries dental es una enfermedad infectocontagiosa que se caracteriza por la desintegración progresiva de sus tejidos calcificados debido a la acción de microorganismos sobre los carbohidratos fermentables provenientes de la dieta, como respuesta se produce una desmineralización. Ésta enfermedad es de origen multifactorial en donde interaccionan: el huésped, la microflora, el sustrato,<sup>54,55</sup> además del tiempo, el cual que juega un papel importante en su presencia y gravedad. En los niños, la acumulación de placa dentobacteriana y las conductas de higiene bucal han demostrado consistentemente ser factores asociados con la prevalencia y severidad de caries en ambas denticiones.<sup>64</sup> La Organización Mundial de la Salud reconoce que la caries dental es una enfermedad causada por la presencia y patogenia del biofilme dental y la define como un proceso patológico y localizado de origen externo, que se inicia después de la erupción dentaria, determina un reblandecimiento de los tejidos duros del órgano dentario y evoluciona hasta la formación de una cavidad.<sup>56</sup>

Es un padecimiento de alta prevalencia; la Secretaría de Salud (SSA), en el año de 1980, realizó una encuesta de morbilidad bucal en escolares del Distrito Federal, cuyos datos indicaron que el nivel de caries dental era alto (90.5%), de acuerdo con la clasificación de la OMS y de la Federación Dental Internacional (FDI).<sup>55</sup>

Los procesos cariosos son causados por microorganismos capaces de producir el ácido suficiente para descalcificar la estructura del órgano dentario. La pérdida de

minerales ocurre en forma progresiva e intermitente, con un patrón de progreso característico que puede llevar a la total destrucción de los tejidos dentales coronarios y a la formación de abscesos apicales. La desmineralización del esmalte se produce cuando los ácidos bacterianos dan lugar a una disminución de pH hasta el punto en el que la hidroxiapatita se disuelve.<sup>56</sup>

La saliva juega un papel importante en el control bacterial, pues mantiene lubricada la cavidad bucal, tiene la función de autólisis, es rica en enzimas e inmunoglobulina A, previene la adherencia de bacterias a tejidos. Por lo tanto, la xerostomía puede afectar el confort bucal, algunas de las enzimas encontradas en pacientes con xerostomía en combinación con un desequilibrio de la microflora bucal son factores que favorecen la proliferación de microorganismos cariogénicos,<sup>21,22,23</sup> infecciones bucales, candidiasis y enfermedad periodontal.<sup>38</sup>

En un estudio realizado por López y cols. se concluyó que los pacientes oncológicos presentan mayor índice de caries y órganos dentarios ausentes en comparación con los pacientes sanos, además, los pacientes con enfermedades periodontales y dentales previas, eliminadas antes de iniciar el tratamiento y sometidos a cuidados odontológicos intensivos durante éste, muestran una disminución significativa de la frecuencia de las complicaciones bucales asociadas a la QT.<sup>57</sup>

La incidencia y severidad de la mayoría de complicaciones bucales, se asocian con factores preexistentes como caries, gingivitis y mala higiene, que afectan notoriamente el inicio, aumento y persistencia de las mismas. Es lamentable que

el paciente desarrolle un problema en la cavidad bucal que con una medida preventiva o un tratamiento higiénico simple se pudiera prevenir.<sup>58</sup>

#### V.1.5.5 GINGIVITIS / ENFERMEDAD PERIODONTAL

Dentro de las enfermedades periodontales tenemos la gingivitis, una enfermedad del periodonto caracterizada por enrojecimiento del tejido conjuntivo o encía, tumefacción y tendencia incrementada del tejido blando a sangrar; es además, una condición inflamatoria progresiva que afecta al tejido conjuntivo (Fig. 8). En esta etapa los signos clínicos son reversibles con medidas de control eficaces, si no se intercepta en esta fase puede progresar hacia la destrucción de tejidos de soporte.<sup>59</sup> La gingivorragia o hemorragia gingival es el sangrado espontáneo de mucosas, en éste caso de encías, un hallazgo común en pacientes con leucemia, aún en ausencia de gingivitis clínicamente detectable. El origen de las enfermedades periodontales puede ser multifactorial, entre los factores etiológicos encontramos a los fármacos inmunosupresores usados en QT.<sup>60,63</sup>

Estudios realizados por Sixou y cols. han demostrado modificaciones cualitativas y cuantitativas en la flora bucal durante la QT, por ejemplo, presencia de *Porphyromonas gingivalis* (el mayor patógeno en algunas enfermedades periodontales) han sido observadas en niños de 2 años de edad con leucemia después de dos semanas de QT. Éstos datos sugieren que microorganismos anaeróbicos de la flora encuentran condiciones favorables para su desarrollo durante el periodo de inmunosupresión y puede ser responsable de patologías

locales o generales. Los medicamentos antibióticos incrementan ésta descamación, por lo tanto, contribuyen a la perturbación de la flora de la mucosa. Los microorganismos monitoreados son parte de la flora normal de placa dental (*Streptococcus viridans*, *A. odontolyticus*) miembros ocasionales (*Estafilococos*, *Prevotella denticola*, *Cándida albicans*) y parte de la flora comúnmente asociada con patologías periodontales destructivas (*Porfiriomonas gingivalis*, *Actinobacilos actinomicetencomitans*, *Prevotella intermedia* y *Fusobacteria nucleatum*); éstos patógenos periodontales son conocidos por su capacidad para colonizar la placa supragingival y por su asociación con enfermedades periodontales en individuos inmunosuprimidos. Al inicio del tratamiento, la flora bucal sufre los efectos de la inmunosupresión relacionados con la patología y con el tratamiento antibiótico administrado a estos pacientes por infecciones frecuentes durante semanas antes de la hospitalización.<sup>53</sup>

Algunos de los agentes más estomatotóxicos incluyen metotrexate, mercaptopurina, 5-fluoracil y bleomicina. Drogas citotóxicas inductoras de trombocitopenia pueden ocasionar sangrado espontáneo de la mucosa bucal; el sangrado gingival espontáneo usualmente ocurre con cuentas plaquetarias de  $15,000 \text{ cel/mm}^3$  y es un problema especialmente en niños con órganos dentarios primarios con cierto grado de movilidad, se recomienda, de ser posible, que éstos órganos sean ser extraídos antes de la terapia.<sup>22</sup>

En un estudio realizado por Sabater y cols. se concluyó que un buen estado gingival, así como una buena higiene bucal durante la quimioterapia, se asocian a una menor incidencia y gravedad de mucositis.<sup>61</sup>



Fig.1 Mucositis lingual en fase vascular/inflamatoria después de tratamiento con Quimioterapia.

Fuente: Cançado FM.<sup>69</sup>



Fig. 2 Mucositis sublingual en fase inflamatoria secundaria a tratamiento con QT.

Figura 2. Cançado FM.<sup>69</sup>



Fig. 3 Obsérvese disminución del flujo salival con posibilidad de trauma en dorso lingual.

Figura 3. Fox CP.<sup>70</sup>



Fig. 4 Sequedad de mucosa con presencia de mucositis labial inducidas por el tratamiento con Quimioterapia.

Figura 4. Cançado FM.<sup>69</sup>



Fig. 5 Presencia de úlcera en mucosa bucal como producto de una infección bacteriana.

Figura 5. Zitelli BJ.<sup>71</sup>



Fig. 6 Candidiasis pseudomembranosa sobre mucosas y tejido conjuntivo.

Figura 6. Meriñan SA.<sup>72</sup>



Fig. 7 Presencia de placas blanquecinas sobre paladar blando y duro correspondientes a Candidiasis pseudomembranosa.

Figura 7. Bensadoun RJ.<sup>73</sup>



Fig. 8. Alteraciones del periodonto posterior al tratamiento con agentes quimioterapéuticos, obsérvese la inflamación gingival, el cambio de color y textura del tejido conjuntivo.

Figura 8. Quasso LS.<sup>9</sup>

#### V.1.6 CUIDADOS Y PREVENCIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS

Las enfermedades neoplásicas de base y el desarrollo de tratamientos agresivos para la propia enfermedad y para el organismo en si, propician la aparición frecuente de complicaciones, entre ellas, como ya se mencionó, complicaciones bucodentales, las cuales pueden variar de leves hasta aquellas que ponen en peligro la vida del paciente. El odontopediatra debe estar consciente de los problemas especiales que plantean éstos pacientes. Antes de identificar correctamente el tipo, la gravedad y la extensión de las lesiones bucales, debe establecer con claridad, basado en la historia clínica y las pruebas de laboratorio, así como de la terapéutica empleada, el estado actual de la enfermedad, el tipo de tratamiento que se ha utilizado y las complicaciones derivadas de la enfermedad, del tratamiento o de ambas.<sup>9</sup>

En el diseño del plan de tratamiento deben considerarse algunos factores como:<sup>11</sup>

- Riesgos para el paciente: infecciones, hemorragia y problemas en la reparación de tejidos.
- Momento en que acude el paciente solicitando tratamiento: se encuentra a punto de ser sometido a un protocolo de QT, recibe QT en el momento de la consulta dental, está entre dos etapas de administración, está en etapa de remisión o fue dado de alta.
- Procedimientos bucales que se van a llevar a cabo: procedimientos quirúrgicos, manejo de urgencias, manejo rutinario o electivo, manejo de complicaciones bucales por el uso de drogas anticancerosas.<sup>11</sup>

Es primordial que el odontopediatra conozca el estatus hematológico de su paciente, por lo que debe solicitarse una biometría hemática que le permita tomar decisiones, para ello deben tenerse en cuenta los parámetros de cuentas de granulocitos superiores a  $2,000/\text{mm}^3$  de sangre, con la cual el paciente puede ser tratado; cifras menores a  $1,000/\text{mm}^3$  obligan a la administración de profilaxis antibiótica. Cuentas de plaquetas superiores a  $70,000/\text{mm}^3$  permiten un manejo y control de la hemostasia seguros; con cifras menores el riesgo de sangrado incontrolable es muy alto. Si realizar extracciones o procedimientos quirúrgicos es prioritario, teniendo en cuenta una cifra de plaquetas menor a las consideradas como seguras, el odontopediatra debe solicitar, en conjunto con el equipo médico multidisciplinario, una transfusión plaquetaria que lleve al paciente a cifras que aseguren la hemostasia. Diez gramos de hemoglobina aseguran un proceso de

reparación sin complicaciones, con menos de dicha cantidad la oxigenación de los tejidos será deficiente, pudieran presentarse también manifestaciones de síndrome anémico, con taquicardia o disnea que contraindican el tratamiento.<sup>11</sup>

Si el paciente va a ser sometido a un protocolo de QT antineoplásica debe ser preparado para minimizar el daño que los fármacos pudieran producir. Un adecuado control de placa dentobacteriana, la eliminación de cálculos, lesiones cariosas, problemas gingivales y periodontales, restauraciones defectuosas, septicemias o bordes filosos de los órganos dentales o de restauraciones que debieran erradicarse. Todas las prótesis removibles parciales o totales deben evaluarse en cuanto a su funcionamiento para evitar el daño en los tejidos blandos. Prótesis inadecuadas deben eliminarse. Es importante reforzar en el paciente las instrucciones de higiene. Debe establecerse un programa de citas de mantenimiento periódico, cada 4 o 6 meses, para ayudar a prevenir las complicaciones condicionadas por la terapia antineoplásica.<sup>11,31</sup>

La alta frecuencia de anorexia, sequedad de boca, náuseas, vómito, estreñimiento, trastorno del gusto, odinofagia, problemas obstructivos de vías digestivas altas (disfagia) o bajas (suboclusiones) e infecciones bucofaríngeas hacen que con frecuencia se deba adaptar la dieta.<sup>2</sup>

La terapéutica odontológica esta orientada al control de higiene mediante profilaxis, colocación de selladores de fosetas y fisuras, aplicación tópica de fluoruro, terapias conservadoras endodónticas indispensables, eliminación de sarro y alisado radicular, corrección de restauraciones defectuosas, extracción de

órganos dentales móviles. No se aconsejan terapias quirúrgicas periodontales debido a la lenta curación de los tejidos. Los procedimientos quirúrgicos periodontales, así como tratamientos rehabilitadores extensos o estéticos deben posponerse. Pueden emplearse medios químicos de control y remoción de placa dentobacteriana. Por supuesto, para reducir el riesgo de infecciones y hemorragias, todas las intervenciones odontológicas son precedidas por profilaxis antibiótica.<sup>9</sup>

Debe asegurarse que el paciente realice una remoción adecuada de la placa dentobacteriana, para ello se recomienda el uso de un cepillo dental de cerdas suaves que reduzca las posibilidades de erosión del epitelio. El hecho de que se presente hemorragia al cepillado no debe motivar la suspensión del mismo, por el contrario, debe explicarse al paciente que la falta de remoción de las bacterias del surco gingival incrementa el riesgo de infección. Es aconsejable la aplicación de clorhexidina 2 veces al día (después del desayuno y cena) mediante enjuagues con un colutorio de clorhexidina al 0.12%<sup>58</sup> ó 0.2%<sup>9</sup> (sin presencia de alcohol) durante 30 segundos, realizado por niños mayores de 5 años, cuidando que no lo ingieran. En niños menores de 5 años o que sean incapaces de enjuagarse, puede utilizarse spray, 4 pulverizaciones, una por cada cuadrante de la cavidad bucal o bien aplicaciones tópicas con gel bioadhesivo o con torundas, gasas o esponjas impregnadas con el colutorio. También puede utilizarse bicarbonato sódico. Uso de enjuagues antisépticos preventivos agentes antimicóticos como miconazol o nistatina, contribuyen a la prevención de mucositis; la clorhexidina tiene actividad antimicrobiana Gram positiva, Gram negativa y antifúngica.<sup>9,11,58</sup>

Para dar un tratamiento bucal de calidad en los pacientes que están bajo QT, el tratamiento dental electivo debe posponerse hasta que el paciente entre en etapa de remisión de la neoplasia o bien cuando los fármacos hayan sido suspendidos.<sup>11</sup> Llevar a cabo procedimientos bucales invasivos en estas condiciones pone al paciente en un riesgo muy alto de que se presenten infecciones serias.<sup>11</sup>

De presentarse infecciones micóticas durante la administración de QT puede emplearse nistatina (micostatin óvulos o en solución 1 a 3/día por dos semanas) o derivados del imidazol, como clotrimazol (canesten 100 mg. óvulos 1/día por dos semanas), ketoconazol (fungizone 200 mg. o nizoral comprimidos vía oral 1/día por dos semanas). Las tabletas y óvulos vaginales deben ser disueltos lentamente en la boca del paciente; las lesiones de etiología viral deben tratarse con Aciclovir de 200mg a 400mg por día durante el tiempo necesario hasta su curación; la hiposalivación y xerostomía observadas pueden reducirse con el uso de enjuagues bucales cada 2 horas con una solución acuosa de carboxymetilcelulosa sódica al 0.5%. Para aliviar la sintomatología producida por las úlceras bucales pueden utilizarse medicamentos paliativos del dolor tales como anestésicos tópicos (lidocaína al 2%), kanka, hidróxido de aluminio o enjuagues con jarabe de difenhidramina. Podría ser necesaria la administración de anestésicos. También pueden utilizarse enjuagues alternados de suspensión de nistatina, solución salina alcalina y solución de iodopovidona al 0.5%.<sup>11,22</sup>

El dolor dentario y la fiebre pueden ser las únicas manifestaciones de una infección odontológica. Con frecuencia se precisará una meticulosa exploración

dental, para poder establecer un diagnóstico definitivo. Dado que muchas infecciones subagudas de origen dentario se convierten en sintomáticas cuando el paciente entra en fase de mielosupresión, el tratamiento idóneo consiste en la extracción de órganos dentarios sospechosos antes de iniciar la quimioterapia, llevándose a cabo de la manera menos traumática posible evitando la anestesia troncular; no se deben emplear geles hemostáticos, dado que pueden servir como foco para infecciones bacterianas. Es recomendable cerrar inicialmente la herida mediante sutura, se proseguirá el tratamiento antibiótico como mínimo durante una semana tras la extracción. Alternativamente, si el paciente se encuentra en situación clínica inestable, se puede proceder a la extracción de la pulpa necrótica mediante técnica de endodoncia y tras ello colocar una restauración/obturación de la estructura dental.<sup>38</sup>

Una vez finalizado el ciclo de terapias, el odontopediatra tendrá que mantener y reforzar las medidas preventivas adoptadas y revalorar al paciente cada vez que vuelve a hospital para el control oncológico.<sup>9</sup>

Es importante la ayuda de los padres en el control de salud. En un estudio realizado por Rojas y cols. se evidenció una relación significativa entre el nivel de instrucción de la madre y las condiciones de salud bucal de los pequeños, independientemente de su estado de salud general.<sup>62</sup>

## VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro de la práctica odontológica, la instauración del tratamiento bucodental adecuado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con quimioterapia es importante pues las lesiones en la cavidad bucal suelen ser muy frecuentes (80%), siendo las más importantes: mucositis, infecciones orales, dolor, hemorragias y parodontopatías. Los problemas bucodentales contribuyen entre otros factores a deteriorar el estado de nutrición del paciente e incrementan la susceptibilidad a infecciones, caries, odontalgias por infiltrados periapicales y neuropatía periférica, hiperplasias y agrandamientos gingivales, entre otros.

En México son escasos los estudios que demuestran la asociación e influencia que tiene el tratamiento con QT y las alteraciones bucodentales, de ahí la importancia para llevar a cabo el presente estudio y nos hacemos las siguientes preguntas:

- ¿Cuales serán las alteraciones bucales más frecuentes en niños con LLA sometidos a tratamiento con quimioterapia?
- ¿Cuál será la asociación entre el tratamiento con QT y las alteraciones bucodentales?

## VII. HIPÓTESIS

*“Tomando en cuenta los efectos de los agentes quimioterapéuticos suponemos que la frecuencia de las alteraciones bucodentales será mayor al 80% en la población de pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda bajo tratamiento con Quimioterapia. Así mismo, debido a que los fármacos citotóxicos carecen de una especificidad absoluta de acción, suponemos una asociación entre las fases de tratamiento con la presencia de alteraciones bucales.”*

## VIII. OBJETIVOS

- Conocer la frecuencia de las alteraciones bucodentales en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda que estén bajo tratamiento con quimioterapia.
- Determinar la asociación entre la fase de tratamiento y las alteraciones presentes en pacientes pediátricos con LLA.

## **IX. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio cuasi - experimental en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, en el servicio de oncología, en la Ciudad de México, en una muestra a conveniencia de 103 pacientes pediátricos  $\leq 18$  años con leucemia linfoblástica guda con y sin tratamiento de quimioterapia.

### **IX.1 Universo de Estudio:**

Los pacientes incluidos en el presente estudio se encontraban sin tratamiento o bajo tratamiento con quimioterapia en el servicio de Oncología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Se solicitó autorización por medio de consentimiento bajo información a los padres para llevar a cabo la evaluación a nivel bucodental. Se proporcionaron indicaciones higiénico – dietéticas tanto a los pacientes como a los tutores.

La población se conformó de 103 pacientes, de los cuales 30 se valoraron sin tratamiento (grupo control) y 73 se encontraban en alguna fase de tratamiento con quimioterapia (grupo experimental).

### **IX.3 Criterios de inclusión:**

- Pacientes pediátricos que cursaban con LLA con protocolo para recibir quimioterapia.
- Pacientes pediátricos que se encontraban en alguna fase de tratamiento con quimioterapia.
- Pacientes con consentimiento bajo información firmado por el padre o tutor.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con LLA bajo tratamiento con radioterapia.
- Pacientes con LLA bajo tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia.
- Pacientes con LLA con otra enfermedad sistémica.
- Pacientes que no aceptaron o sin consentimiento bajo información.

**Criterios de eliminación:**

- Pacientes que modificaron su tratamiento con radioterapia.
- Pacientes que abandonaron el estudio

**Variables:**

## Variables Independientes:

- Quimioterapia
- Fase del tratamiento con QT

## Variables Dependientes:

- Mucositis oral (estomatitis)
- Úlceras bucales
- Candidiasis oral
- Caries
- Gingivitis / Enfermedad Periodontal

**IX.4 Análisis Estadístico:**

Los datos fueron analizados mediante estadísticas descriptivas, frecuencia y porcentajes así como pruebas de comparación  $X^2$ , t-student, ambas con un 95% de confianza, asimismo Razón de Momios con Intervalo de Confianza al 95%, utilizando el paquete estadístico SPSS V11.

**IX.5 Operacionalización de Variables:**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>NIVEL DE MEDICIÓN</b>	<b>CATEGORIA</b>
Caries	Enfermedad infecto-contagiosa de origen multifactorial.	Cuantitativa Discreta	Índice CPO-D
Gingivitis	Condición inflamatoria progresiva que afecta al tejido conjuntivo.	Cuantitativa Discreta	Índice IPMA
Estomatitis (Mucositis Oral)	Lesiones de la mucosa bucal que evolucionan a úlceras.	Cualitativa Ordinal	0=Sin Mucositis 1=Eritema 2=Dieta sólida 3=Dieta líquida 4=Alim. parenteral
Candidiasis	Enfermedad micótica por infección oportunista causada por <i>Cándida albicans</i> .	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia
Úlcera	Lesión de la mucosa caracterizada por presentar un halo eritematoso.	Cualitativa Nominal	Presencia Ausencia
Quimioterapia	Terapia oncológica a base de antineoplásicos.	Cualitativa Nominal	Con tratamiento Sin tratamiento

---

Fase de Tratamiento con QT	Etapas que conforman el tratamiento con QT.	Cualitativa Nominal	0= Sin tratamiento 1= Inducción 2= Consolidación 3= Intensificación 4= Mantenimiento 5= Vigilancia
----------------------------	---	---------------------	---

**IX.6 Técnica:**

- Solicitar autorización correspondiente al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” para llevar a cabo el estudio.
- Obtener la firma del consentimiento bajo información de manera voluntaria por parte de los padres de familia para incluir a los pacientes al estudio (anexo2).
- Observar clínicamente las estructuras bucodentales (mucosas, carrillos, lengua, estructuras de soporte, órganos dentarios, paladar duro y blando) con ayuda de espejos intrabucales del No. 3 ó 5, abatelenguas, guantes, cubrebocas, gasas y luz natural.
- Utilizar los índices de medición ceo-d y CPO-D para valorar procesos cariosos; IPMA anterior para medir enfermedad gingival; evaluar presencia o ausencia de nódulos o placas blancas de consistencia suave, removible con gasa dejando una superficie eritematosa para valorar candidiasis; determinar mucositis mediante la presencia/ausencia de alguna de sus formas (eritema, inflamación, úlceras, capacidad para deglutir sólidos, líquidos etc.). Observar presencia o ausencia de pequeñas lesiones con halo eritematoso para diagnosticar úlceras; evaluar presencia/ausencia o disminución de fluido salival, ardor/dolor, dificultad para deglutir alimentos secos, viscosidad salival, disgeusia, dificultad para hablar.
- Registrar la información en un formato de recolección de datos (anexo 1), anotando nombre del niño, edad en años y meses cumplidos, alteraciones encontradas y fecha de aplicación del examen.

**IX.7 Instrumentos:**

- a) Valoración del índice CPOD y ceo-d para caries.
  
- b) Valoración del índice periodontal IPMA
  
- c) Valoración del índice de mucositis:
  - 0= Sin mucositis
  - 1= Eritema
  - 2= Lesión sin molestia
  - 3= Lesión con molestia
  - 4= Tolerancia de líquidos
  - 5= Alimentación parenteral
  
- d) Observación de ausencia / presencia de sangrado de encías.
  
- e) Evaluación de la disminución o ausencia de flujo salival, dificultad para deglutir alimentos secos, pérdida del sentido del gusto o disgeusia así como viscosidad de la saliva, dificultad para hablar y ardor o dolor en la cavidad bucal.
  
- f) Valoración de placas o nódulos blancos de consistencia suave las cuales al pasar una gasa se desprendan con facilidad dejando una superficie eritematosa.

## X. RESULTADOS

Se evaluaron 103 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el área de Oncología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, de los cuales 30 se encontraban sin tratamiento con quimioterapia y 73 ya estaban sometidos a alguna fase de dicha terapia.

El cuadro 1 describe la población total por género, encontrando que el 65% corresponde al sexo masculino y el 35% al sexo femenino, de los cuales 22 hombres y 8 mujeres pertenecen al grupo control (sin tratamiento con QT), mientras que 45 pacientes del sexo masculino y 28 del sexo femenino corresponden al grupo experimental, es decir, bajo tratamiento con Quimioterapia (cuadro 2).

Distribución de la población por fase de tratamiento, en la fase previa a la QT el 63% estaba representado por hombres y el 26% por mujeres; en la fase de Inducción a la Remisión el 31% pertenecía al sexo masculino y el 15% al sexo femenino; en la etapa de consolidación se encontró un 5% hombres y 3% mujeres; en la intensificación se observó 9% en el sexo masculino y 5% en el sexo femenino mientras que en la fase de mantenimiento encontramos un 15% tanto en hombres como en mujeres y finalmente en la etapa de vigilancia se observó un 10% en el sexo masculino (Cuadro 3).

En el cuadro 4 se encuentran las alteraciones bucodentales más frecuentes en niños con LLA con y sin tratamiento de QT, de esta manera encontramos

mucositis en 98%; candidiasis en el 78%; gingivitis en 86% y úlceras en el 90% de pacientes bajo tratamiento con quimioterapia.

El cuadro 5 muestra una asociación estadísticamente significativa entre las alteraciones bucodentales: mucositis (RM=7.6, IC<sub>95%</sub>=4.4-13.0); candidiasis (RM=103, IC<sub>95%</sub>=13.0-818); gingivitis (RM=16.2, IC<sub>95%</sub>=5.5-47); úlceras (RM=61.5, IC<sub>95%</sub>=8.7-432) y los pacientes pediátricos con LLA sometidos a tratamiento con QT, encontrando un valor de  $p < 0.0001$ .

Con relación a las alteraciones bucodentales en las fases de tratamiento con quimioterapia, se observa que la fase de inducción fue determinante para que se presentara mucositis (40%); candidiasis (53%); gingivitis (44%) y úlceras (48%) (cuadro 6).

El IPMA fue mayor en los pacientes bajo QT con valores estadísticamente significativos ( $p = 0.0001$ ), mientras que en los índices CPO-D y ceo-d no se encontró diferencias entre los grupos (cuadro 7).

En el cuadro 8 se observa una diferencia estadísticamente significativa del tratamiento con QT en relación a mucositis en alguno de sus grados ( $p < 0.0001$ ). El 39.6% de los pacientes con LLA presentaron mucositis mientras que los pacientes con LLA sometidos a tratamiento con Quimioterapia mostraron esta alteración en un 98%, de los cuales 42% refirieron alimentación parenteral.

Las figuras 9, 10 y 11 representan la distribución de mucositis, úlceras y candidiasis respectivamente, de acuerdo a la localización observada en los

pacientes evaluados. Del total de los pacientes con LLA sometidos a tratamiento con quimioterapia, se observa un mayor índice de mucositis en orofaringe (fig. 9); de úlceras en paladar y labios (fig. 10) y de candidiasis en lengua (fig. 11).

#### CUADRO 1.

##### DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO POR GÉNERO.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	67	65%
Femenino	36	35%
Total	103	100%

#### CUADRO 2.

##### DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO POR GRUPOS CON O SIN TRATAMIENTO

VARIABLE	LLA	LLA + QT
Masculino	22 (33%)	45 (67%)
Femenino	8 (22%)	28 (78%)
Total	30 (29%)	73 (71%)

## CUADRO 3.

## DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN POR FASE DE TRATAMIENTO.

FASE DE TRATAMIENTO	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
Sin tratamiento	19 (63%)	8 (26%)	27 (90%)
Inducción	23 (31%)	11 (15%)	34 (46%)
Consolidación	4 (5%)	2 (3%)	6 (8%)
Intensificación	7 (9%)	4 (5%)	11 (15%)
Mantenimiento	11 (15%)	11 (15%)	22 (30%)
Vigilancia	3 (10%)	0 (0%)	3 (10%)

## CUADRO 4.

## ALTERACIONES BUCODENTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON Y SIN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA.

PATOLOGÍA	LLA + QT (n=73)	LLA (n=30)
Mucositis		
Presente	72 (98%)*	12 (40%)
Ausente	1 (2%)	18 (30%)
Candidiasis		
Presente	57 (78%)*	1 (4%)
Ausente	16 (22%)	29 (96%)
Gingivitis		
Presente	63 (86%)*	14 (46%)
Ausente	10 (14%)	16 (54%)
Úlceras		
Presente	66 (90%)*	4 (13%)
Ausente	7 (10%)	26 (87%)

\*Prueba  $\chi^2$   $p < 0.0001$

## CUADRO 5.

## ASOCIACIÓN DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES BUCODENTALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA SOMETIDOS A TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA.

	RM	IC95%	VALOR p*
Mucositis	7.6	4.4 – 13.0	0.0001
Candidiasis	103	13.0 – 818	0.0001
Gingivitis	16.2	5.5 – 47	0.0001
Úlceras	61.5	8.7 – 432	0.0001

RM= Razón de momios

IC<sub>95</sub>= Intervalo de confianza del 95%

\*Prueba  $\chi^2$

## CUADRO 6.

## FRECUCENCIA DE LAS ALTERACIONES BUCODENTALES EN LAS FASES DE TRATAMIENTO CON QT.

PATOLOGÍA	SIN QT	INDUCC	CONSOL	INTENS	MTO	VIG
Mucositis						
Con	9 (10%)	34 (40%)*	6 (7.1%)	11 (13%)	22 (26%)	2 (2.4%)
Sin	18 (94%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5.3%)
Candidiasis						
Con	1(1.7%)	31 (53%)*	6 (10%)	9 (15%)	11 (19%)	0 (0%)
Sin	26(57%)	3 (6.7%)	0 (0%)	2 (4.4%)	11 (24%)	3 (6.7%)
Gingivitis						
Con	11 (14%)	34 (44%)*	6 (7.8%)	11 (14%)	15 (19%)	0 (0%)
Sin	16 (61%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (26%)	3 (11%)
Úlceras						
Con	1 (1.4%)	34 (48%)*	6 (8%)	11 (15%)	18 (25%)	0 (0%)
Sin	26 (78%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (12%)	3 (9%)

\* $\chi^2 p < 0.0001$

## CUADRO 7.

ÍNDICES: IPMA, CPO-D, ceo-d EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON Y SIN TRATAMIENTO

ÍNDICE	LLA+QT	LLA	VALOR p*
IPMA	0.20 ± 0.20	0.80 ± 0.60	0.0001*
CPO-D	4.43 ± 4.1	2.92 ± 3.8	0.076
ceo-d	3.37 ± 3.9	2.48 ± 3.2	0.23

\* Prueba t- student

## CUADRO 8.

DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES DE MUCOSITIS DE ACUERDO A SU SEVERIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON Y SIN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA.

GRADO DE MUCOSITIS	LLA	LLA + QT
Sin Mucositis	18 (61%)	0 (0%)
Grado 1	11 (36.3)	19 (25%)
Grado 2	1 (3.3%)	12 (16%)
Grado 3	0 (0%)	11 (15%)
Grado 4	0 (0%)	31(42%)*

\* $\chi^2$   $p < 0.0001$

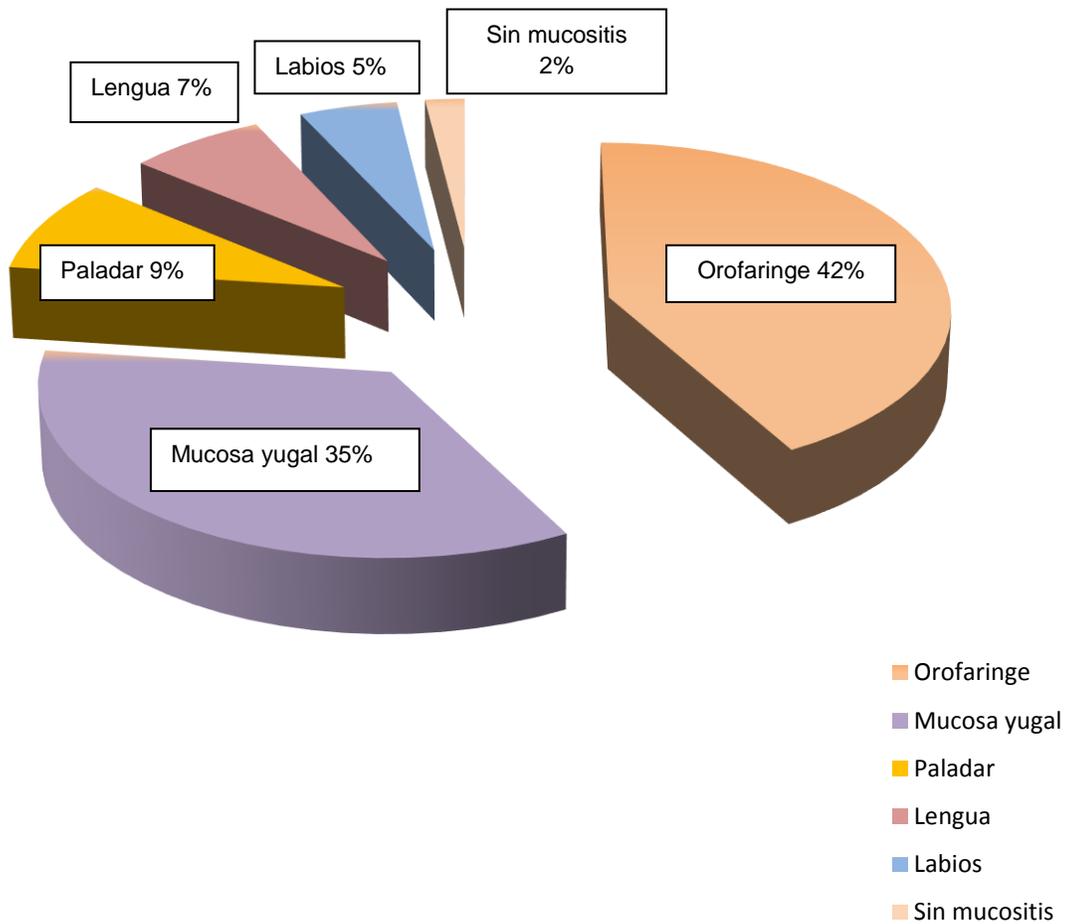
*Grado 1. Eritema, sensación desagradable.*

*Grado 2. Eritema, úlceras, puede deglutir sólidos.*

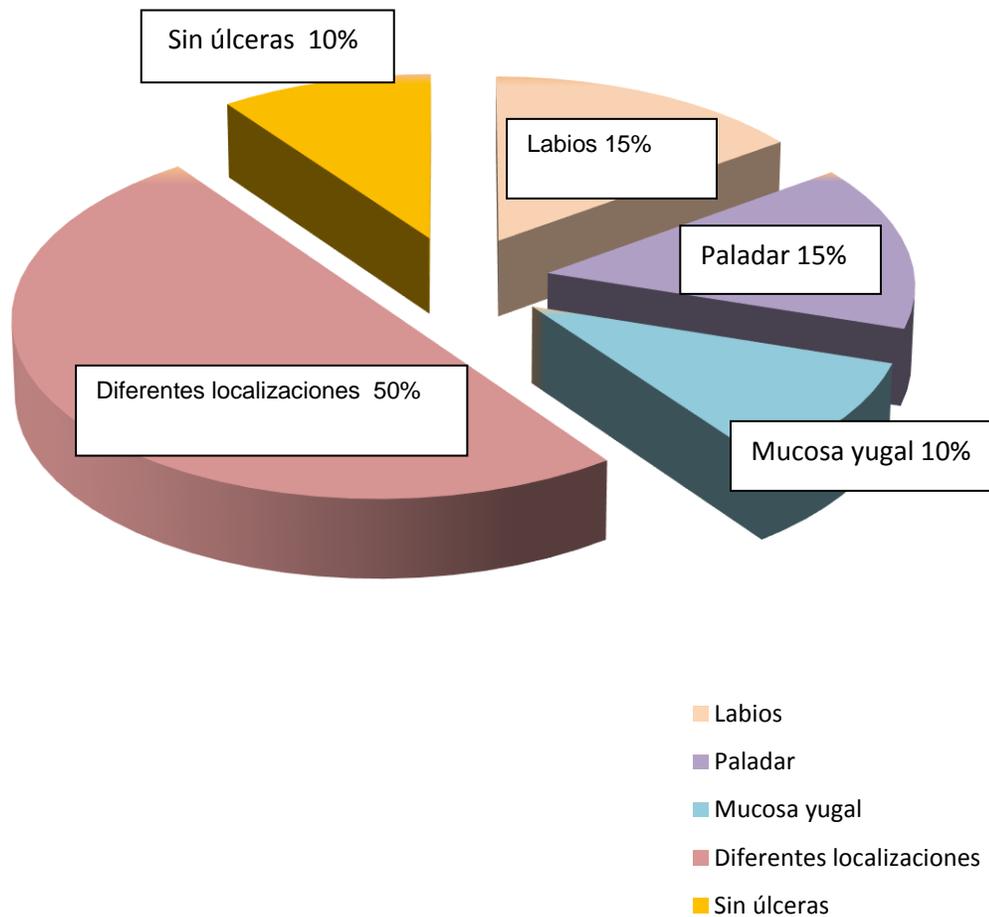
*Grado 3. Dolor significativo, sólo es posible dieta líquida.*

*Grado 4. Úlceras, dolor intolerable, alimentación parenteral obligatoria.*

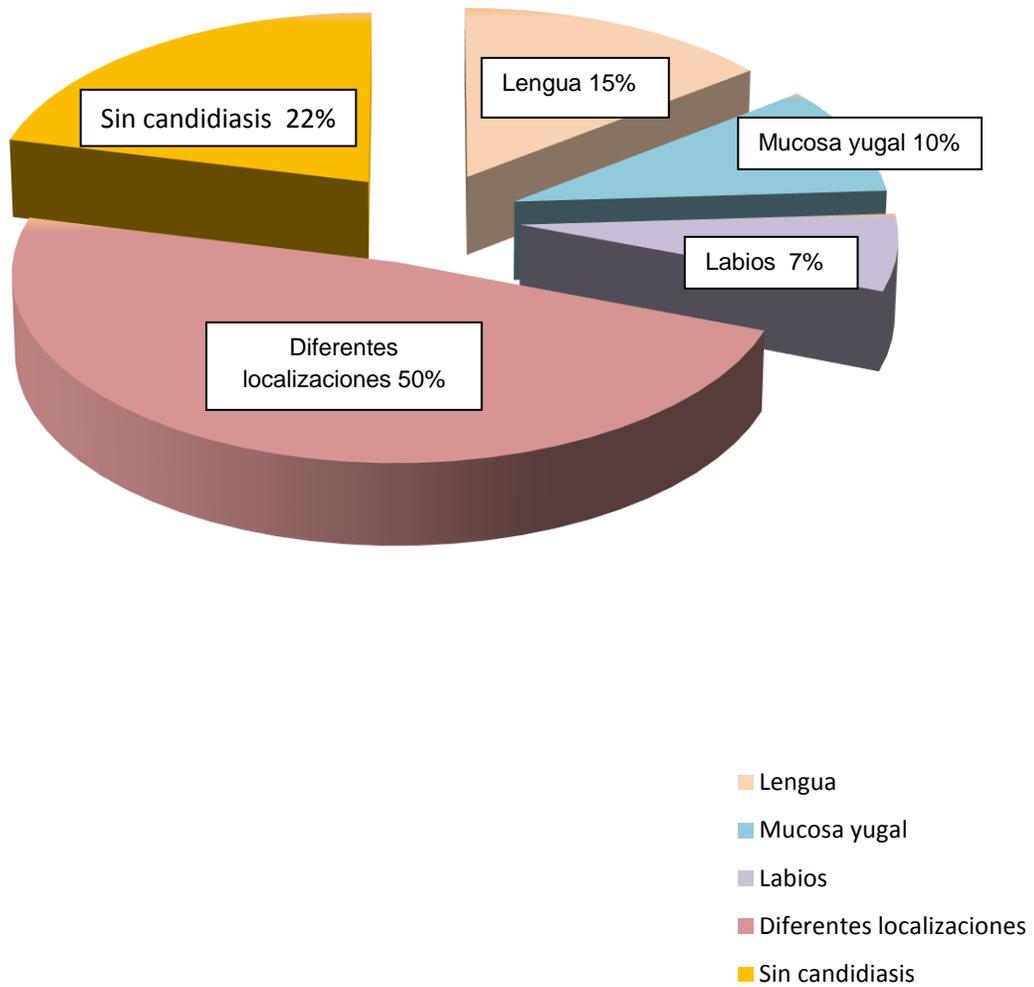
**Fig. 9 DISTRIBUCIÓN DE LAS LESIONES DE MUCOSITIS DE ACUERDO A SU LOCALIZACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA BAJO TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA.**



**Fig. 10 DISTRIBUCIÓN DE ÚLCERAS DE ACUERDO A SU LOCALIZACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA BAJO TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA.**



**FIG. 11 DISTRIBUCIÓN DE CANDIDIASIS DE ACUERDO A SU LOCALIZACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LLA BAJO TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA.**



## XI. DISCUSIÓN

En el momento actual, el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias malignas de los mexicanos. La tasa señalada por instituciones nacionales marca que el cáncer entre los 4 y 15 años de edad tiene una incidencia de 122 casos nuevos/millón/año.<sup>2</sup> Es la cuarta causa de mortalidad en los niños entre 4 y 14 años de edad, superada solamente por las enfermedades infecciosas.<sup>1</sup> La leucemia linfoblástica aguda, es el padecimiento maligno más frecuente a nivel nacional.<sup>2,3</sup> Representa del 75-80% de todos los casos.<sup>3,4,8</sup> Éste tipo de leucemia puede ocurrir a cualquier edad, aunque el pico de incidencia es alrededor de los 4 años de edad.<sup>8</sup> En el presente trabajo sólo se incluyeron pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda y la información coincide con nuestros resultados, pues la edad de la mayor parte de la población estudiada oscilaba en este rango, con una frecuencia mayor para el sexo masculino.

La quimioterapia es una alternativa incorporada recientemente al tratamiento de algunos tumores humanos.<sup>1</sup> Los agentes quimioterapéuticos se emplean para prevenir y erradicar la proliferación de células cancerígenas,<sup>6,11</sup> sin embargo, la severidad de la toxicidad de éstas drogas refleja su mecanismo no selectivo de acción<sup>14</sup> lo que puede ocasionar daño tóxico directo a la función de las células normales.<sup>13</sup> El tipo de toxicidad que presenta es agudo y generalmente transitorio, aunque ocasionalmente puede persistir. Los órganos que se ven más afectados son aquellos con un alto índice de replicación tales como médula ósea, mucosa digestiva, epidermis, etc.<sup>3,11</sup> con menor susceptibilidad están aquellas células que

no se replican o lo hacen lentamente como las neuronas, células musculares o tejido conectivo.<sup>11</sup>

Existen 4 fases de tratamiento en la terapia de LLA: Inducción a la remisión, consolidación, terapia de intensificación y mantenimiento.<sup>4,5,7,12,15</sup> La duración del tratamiento con QT esta determinada por la respuesta del paciente y actualmente puede ser de 18 -30 meses.<sup>4</sup>

Debido a las repercusiones de la enfermedad así como de su tratamiento, los pacientes pediátricos presentan también en forma tardía, alteraciones físicas, psicológicas, intelectuales y sociales.<sup>3</sup> Además de los efectos agudos que se manifiestan en cavidad bucal por lo que es imprescindible que éstos pacientes se encuentren en un seguimiento continuo. También pueden presentar alteraciones en el crecimiento, en la función neuropsicológica y en la fertilidad.<sup>3</sup>

Entre las principales reacciones adversas inmediatas que se presentan durante el tratamiento se encuentran náuseas, vómito, infecciones micóticas como candidiasis, lesiones en la mucosa bucal, hemorragias, hipofunción de las glándulas salivales y disfagia (la cual puede generar estados de malnutrición).<sup>3,6,11,18</sup> Se ha informado que las complicaciones bucales después de la quimioterapia son tres veces más frecuentes en pacientes pediátricos que en adultos,<sup>1,3</sup> probablemente debido a que el epitelio en pacientes pediátricos tiene un recambio más rápido.<sup>44</sup>

Con elevada frecuencia, el paciente pediátrico con cáncer sufre trastornos estomatológicos leves, moderados o intensos. Éstos constituyen un sufrimiento

adicional a la propia enfermedad. Por este motivo el odontopediatra debe estar preparado para brindar una atención preventiva y oportuna, identificar los riesgos a desarrollar complicaciones y tratar adecuadamente las que se presentan.<sup>1</sup>

Un estudio realizado por Reyes Vivanco y cols. mostró que el 80% de los pacientes que reciben QT desarrollarán algún tipo de complicación y secuela a nivel de cavidad bucal.<sup>31</sup> En éste trabajo todos los niños bajo tratamiento con quimioterapia presentaron alguna alteración en tejidos blandos en la cavidad bucal. Al respecto se sabe que la cavidad bucal está colonizada por un gran número de microorganismos lo que constituye un foco de infección en los pacientes bajo tratamiento anticanceroso.<sup>20</sup> La inmunosupresión asociada, constituye una puerta de entrada para el desarrollo de infecciones locales y sistémicas que conllevan a implicaciones de mayor importancia, especialmente en lo concerniente a contraer septicemias.<sup>38</sup>

Desde la perspectiva de necesidad de atención odontológica se estima que 20,000 pacientes al año pueden desarrollar complicaciones bucales. La importancia que tienen los efectos adversos y secuelas en cavidad bucal por tratamientos oncológicos se puede ver reflejada en las cifras proporcionadas por el hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI, en donde se aplican en promedio 100 tratamientos con quimioterapia al día, lo que representa anualmente 25,670 tratamientos.<sup>31</sup>

Las complicaciones bucales más frecuentes por efectos del tratamiento con QT son mucositis (estomatitis), gingivitis, dolor orofaríngeo, xerostomía, sensibilidad

dentaria y gingival, ulceración, hemorragia gingival, parestesia, disgeusia e infecciones oportunistas.<sup>9,11,21-37</sup> En la presente investigación encontramos con mayor frecuencia mucositis bucal o estomatitis (98%), gingivitis (86%), ulceraciones (90%) y candidiasis (78%). Debe considerarse además, el efecto adverso relacionado con la dificultad de los pacientes para alimentarse, hablar y controlar la salivación.<sup>38</sup>

En particular, se sabe muy poco acerca de los factores de riesgo para mucositis bucal en niños. Berger y cols. reportaron una alta incidencia de esta alteración en pacientes con cáncer con poca higiene bucal y problemas pre-existentes debido a la patogenicidad de la flora.<sup>47</sup> No se encontró asociación entre el género y la incidencia de mucositis, sin embargo, esta alteración se observó en 98% en pacientes con LLA sometidos a tratamiento con QT, con mayor frecuencia en la fase de inducción a la remisión (40%). Otros estudios han presentado resultados controversiales en cuanto a la relación del sexo con la presencia de mucositis bucal.<sup>47,48</sup>

La morbilidad asociada con mucositis incluye dolor de moderado a severo, hemorragias y alto riesgo de infecciones locales o sistémicas.<sup>12,22,38,44</sup> puede conducir a una malnutrición debido a que la deglución y la higiene bucal se vuelven complicadas.<sup>12,43</sup> La mucosa no queratinizada es la más afectada incluyendo la mucosa labial, yugal, paladar blando, piso de boca y la superficie ventral de la lengua.<sup>16,21,47,48</sup> En la presente investigación, se encontró que la zona más afectada fue la orofaringe.

La acción de las drogas altera temporalmente el mecanismo cualitativo y cuantitativo de la saliva, reduciendo la amilasa salival e inmunoglobulina A, aumentando la viscosidad salival, en consecuencia los pacientes refieren pirosis y dolor de los tejidos blandos, dificultad para deglutir especialmente alimentos secos, dificultad para hablar, disminución del gusto.<sup>26</sup> La degradación de la mucosa favorece además, la colonización secundaria de bacterias, hongos y la reactivación de virus como el Herpes simple.<sup>11</sup>

Las infecciones bacterianas en niños involucran ulceraciones,<sup>22</sup> los sitios más afectados en nuestro estudio fueron los labios y el paladar.

Las infecciones orales micóticas en fase de mielosupresión más frecuentes tienden a constituir infecciones superficiales por candidiasis que producen necrosis superficial con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, en su mayoría lesiones blancas de aspecto grumoso que pueden presentarse en cualquiera de las partes blandas de la cavidad bucal.<sup>38</sup> Nuestros hallazgos concuerdan con lo mencionado por Chief y cols, quienes reportaron que la zona más afectada es la mucosa lingual.

La saliva juega un papel importante en el control de infecciones, pues además de mantener lubricada la cavidad bucal, tiene la función de autoclisis, es rica en enzimas e inmunoglobulina A y previene la adherencia de bacterias a tejidos. La xerostomía afecta el confort bucal, así como un desequilibrio de la microflora bucal lo que favorece la proliferación de microorganismos cariogénicos,<sup>21,22,23</sup> infecciones orales, candidiasis y enfermedad periodontal. Lo anterior explica

porque los pacientes con leucemia linfoblástica aguda sometidos a tratamiento con QT están más propensos a procesos cariosos.<sup>38</sup> No obstante debe señalarse que en el presente trabajo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los índices de CPOD y ceo-d.

Con fundamento en todo lo anterior, podemos decir que los resultados obtenidos a través de la presente investigación demuestran que la aplicación de quimioterapia incrementa la frecuencia de alteraciones bucales.

Es importante resaltar que muchos de los problemas bucales asociados al tratamiento del cáncer pueden prevenirse o disminuirse mediante cuidados previos.<sup>38</sup> Si el paciente va a ser sometido a un protocolo de QT antineoplásica debe ser preparado para minimizar el daño que los fármacos pudieran producir. Un adecuado control de placa dentobacteriana, aplicación tópica de fluoruro, eliminación de cálculos, lesiones cariogénicas, problemas gingivales y periodontales, restauraciones defectuosas, septicemias o bordes filosos de los órganos dentales o de restauraciones que debieran erradicarse.<sup>9</sup> También puede ser oportuno el uso de colutorios y saliva artificial. Pacientes con buena salud bucal, quienes mantienen una higiene durante el tratamiento de cáncer aunado a un adecuado control en su dieta, tienden a presentar menos alteraciones pues recordemos que la nutrición es fundamental para la salud integral del paciente. De ser posible, sería conveniente, incluso, la administración de suplementos nutricionales y vitaminas antioxidantes, que faciliten la tolerancia al tratamiento,

de esta forma se podría disminuir la duración y gravedad algunos efectos secundarios.

Para hacer frente a un problema de salud pública como lo es el cáncer se requiere un abordaje multidisciplinario, donde se reconozca al individuo como unidad, en donde el odontopediatra cumpla una función fundamental con la aplicación de tratamiento preventivo en la cavidad bucal.

## XII. CONCLUSIONES

### **HIPÓTESIS.**

*“Tomando en cuenta los efectos de los agentes quimioterapéuticos suponemos que la frecuencia de las alteraciones bucodentales será mayor al 80% en la población de pacientes pediátricos con LLA bajo tratamiento de quimioterapia. Así mismo, debido a que los fármacos citotóxicos carecen de una especificidad absoluta de acción, se observará una asociación entre las fases de tratamiento con la presencia de alteraciones bucales.”*

- El 98% de los casos con LLA bajo quimioterapia presentaron alteraciones bucodentales.
- La fase de inducción a la remisión del tratamiento bajo QT se asoció con una significancia estadística a la presencia de mucositis, úlceras, gingivitis y candidiasis.

### **XIII. PERSPECTIVAS**

Después de haber realizado el presente estudio creemos que es importante que el odontopediatra participe de forma más activa en el equipo multidisciplinario y que esté en permanente contacto con el paciente pediátrico con la finalidad de prevenir y tratar las complicaciones bucales y mejorar la calidad de vida del paciente.

Aunque el manejo de las complicaciones bucales secundarias al tratamiento con QT es objetivo prioritario de numerosos estudios, son escasos los trabajos en los que se valora la eficacia de los diversos protocolos bucodentales preventivos y/o de tratamiento, la instauración de algunas condiciones bucodentales en el paciente oncológico antes de recibir quimioterapia, repercutirá de modo positivo para reducir los efectos indeseables que deriven de dicho tratamiento.

El tratamiento odontológico debe iniciarse lo más pronto posible o bien, antes de iniciarse el tratamiento con QT, a fin de prevenir y tratar tanto los focos de infección como los efectos colaterales del tratamiento.

Es necesario realizar un seguimiento a largo plazo del paciente sometido a quimioterapia para identificar oportunamente cualquier patología.

El odontopediatra tiene un papel relevante en la prevención y control de las complicaciones bucales en los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento con QT, puesto que al proporcionar alivio y erradicar los síntomas, contribuye, en gran parte, a mejorar la calidad de vida de aquellos pacientes.

Es necesario concientizar a los padres de familia acerca de la importancia de realizar una adecuada higiene bucal, así como de acudir a controles periódicos, de tal manera que se pueda reducir la prevalencia de dichos problemas.

#### XIV. REFERENCIAS

- 1.- Rivera LR. Diagnóstico del Niño con Cáncer. Madrid: Mosby Doyma; 1994. p. 3-143.
- 2.- Rivera LR. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el Médico no Especialista. Comité de Enfermedades Hemato – Oncológicas en Pediatría (CEHOP). México; Editores de Textos Mexicanos(ETM); 2007. p.1-305.
- 3.- Muñoz HA. Oncología Infantil. Formación continuada en Pediatría. Serie Monográfica. Vol. 3. Granada: Formación Alcalá; 2007. p. 89-147.
- 4.- Halperin EC. Constantine LS. Tarbell NJ. Pediatric Radiation Oncology. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 10-19.
- 5.- Fernbach DJ. Vietti TJ. Clinical Pediatric Oncology. 4<sup>th</sup> ed. USA: Mosby Year Book; 1991. p. 173-329.
- 6.- Brown RT. Comprehensive Handbook of Childhood. Cancer and Sickle Cell Disease. A Biopsychosocial Approach. USA: Oxford University press; 2006. p. 5-8.
- 7.- Kalifa VC. Cancer in children. Clinical Management. International Society of Paediatric Oncology. 4<sup>th</sup> ed. New York: Oxford University press; 1998. p. 99-115.
- 8.- Little J. Epidemiology of childhood cancer. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. France: IARC Scientific Publication; 1999; 149: 7-193.

- 
- 9.- Quasso LS. Complicaciones Periodontales en las Leucemias en Edad Pediátrica. Av Periodon Implantol. 2005;17(2):55-68.
  - 10.- Viera NT. Gingivitis y Anticuerpos Anticitoplasmáticos de Neutrófilos en Niños y Adolescentes con Leucemia. Med Oral Patol Oral Cir Oral. 2004;9: 396-402.
  - 11.- Díaz GL. Castellanos SJ. Gay ZO. Series en Medicina Bucal IV. Manejo Odontológico del paciente que recibe quimioterapia. Rev ADM. 2003;60(5):198-201.
  - 12.- D'Angio GJ. Practical Pediatric Oncology. Great Britain: Wiley – Liss; 1992. p. 139-243.
  - 13.- Ruano CJ. Calderon EC. Oncología Médico Quirúrgica Pediátrica. México: McGraw Hill Interamericana; 2001. p.153-163.
  - 14.- Pizzo PA. Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 279-551.
  - 15.- Fernández JM. Terapia en Oncohematología. 3ª ed. España: Elsevier; 2005. p. 88-113.
  - 16.- Karis KF. Incidence and Risk Factors of Oral Mucositis in Paediatric and Adolescent Patients Undergoing Chemotherapy. Oral Oncol. 2011;47:153-162.
  - 17.- Peretz B. The Effect of Chemotherapy in Pregnant Women on the Teeth of Offspring. Pediatr Dent. 2003;25:601-604.

- 
- 18.- Beier JS. Mouridsen HT. Reibel J. Adjuvant Chemotherapy in Breast Cancer Patients Induces Temporary Salivary Gland Hipofunction. J Oral Oncol. 2008;44:163-173.
- 19.- Herrera J. Treviño A. López A. Síndrome Metabólico en Pacientes con Cáncer durante el Tratamiento con QT. Bol Med Hosp Infant Mex. 2008;65:110-20.
- 20.- Sonis ST. Eilers JP. Epstein JB. LeVeque FG. Liggett WH et al. Validation of a New Scoring System for the Assessment of Clinical Trial Research of Oral Mucositis Induced by Radiation or Chemotherapy. Cancer. 1999;85:2103-2113.
- 21.- DeVita VT. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 7<sup>th</sup> edition. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 2523-2534.
- 22.- Chin EA. A Brief Overview of the Oral Complications in Pediatric Oncology Patients and Suggested Management Strategies. J. Dent Child. 1998;468-73.
- 23.- Casariego ZJ. La participación del Odontólogo en el control del Cáncer Oral: Manejo en la Prevención, tratamiento y rehabilitación. Av. Odontoestomatol. 2009;25(5):265-285.
- 24.- Molina GS. Estupiñán GJ. Oral Mucositis in Patients with Antineoplastic Therapy. Med UPB. 2010; 29(2):145-143.
- 25.- Hespanhol LF. Las Manifestaciones Orales en Pacientes sometidos a Quimioterapia. Cienc Saúde. 2010;15(1).

- 
- 26.- Dos Santos OJ. Conducta Odontológica en Pacientes Pediátricos portadores de Leucemia. Rev Cub Estomatol. 2007;44(4).
- 27.- Salces MM. Recomendaciones Nutricionales en el Paciente Oncohematológico. Nutr Hosp. 2006;21(3):379-385.
- 28.- Silvestre DF. Efectos Adversos del Tratamiento del Cáncer Oral. Av Odontoestomatol. 2008;24(1):111-121.
- 29.- Gallego GC. Mucositis, a Side Effect of a Chemotherapeutical Treatment: Physiopathology and Management. Rev Fac Odontol Univ Antioq. 2007;18(2):84-92.
- 30.- Zambrano O. Viera N. Mucositis Oral Inducida por Methotrexate en Pacientes Pediátricos con Leucemia. Ciencia Odont. 2004;1(1);30-37.
- 31.- Reyes VC. Oral Prevention, Treatment and Rehabilitation in Cancer Patients. The Importance of Comprehensive Multidisciplinary Approach. Rev ADM. 2010;67(5):210-216.
- 32.- Sabater RM. Manifestaciones Orales Secundarias al Tratamiento Oncológico. Pautas de Actuación Odontológica. Av Odontoestomatol. 2006;22(6):335-342.
- 33.- Alvarez RJ. Tratamiento Nutricional en el Cuidado Integral del Paciente Oncológico. Sociedad Española de Enfermería Oncológica. Madrid: 2006. p. 73-76.

- 34.- Zambrano O. Mucositis Oral y Estado Nutricional en Pacientes Pediátricos con Leucemia. *Ciencia Odont.* 2005;2(2):93-100.
- 35.- Rocha BA. Jojoa PA. Dental Management of Oral Complications Secondary to Cancer Treatment with Chemotherapy and Radiotherapy. *Rev CES Odont.* 2011;24(2):71-78.
- 36.- Echeverria PE. Mouth Cavity Toxicity in Chemotherapy Treated Patients. *Gac Mex Oncol (GAMO).* 2008;7(4):108-117.
- 37.- Caribé GF. Manejo Odontológico de las Complicaciones de la Radioterapia y Quimioterapia en el Cáncer Oral *Med Oral.* 2003;8:178-187.
- 38.- Stephen TS. Fey EG. Oral Complications of Cancer Therapy. *Oncology;* 2002;16(5):680-6.
- 39.- Chia FCh. Wen HH. Effects of Cancer Therapy on Dental and Maxillofacial Development in Children: Report of Case. *J Dent Child.* 2000;218-222.
- 40.- Nilza NF. Antonio SP. Dental Abnormalities in Children Submitted to Antineoplastic Therapy. *J Dent Child.* 2006;73(3)140-145.
- 41.- Curt G. Chemoradiation Therapy: Effect on Dental Development. *Pediatr Dent.* 1993;15(11):6-12.
- 42.- Stephen TS. Mucositis: The Impact, Biology and Therapeutic Opportunities of Oral Mucositis. *Oral Oncol.* 2009;45:1015-1020.

- 
- 43.- Plevová P. Prevention and Treatment of Chemotherapy -and Radiotherapy- Induced Oral Mucositis: A Review. *Oral Oncol.* 1999;35:453-470.
- 44.- Barasch A. Peterson D. Risk Factors for Ulcerative Oral Mucositis in Cancer Patients: Unanswered Questions. *Oral Oncol.* 2003;39:91-100.
- 45.- McCarthy GM. Awde JD. Ghandi H. Risk Factors Associated With Mucositis in Cancer Patients Receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol.* 1998;34:484-490.
- 46.- Stephen TS. Mucositis as a Biological Process: A New Hypothesis for the Development of Chemotherapy-induced Stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34:39-43.
- 47.- Cheng KK. Goggins WB. Risk Factors for Oral Mucositis in Children Undergoing Chemotherapy: A Matched case-control study. *J Oral Oncol.* 2008;44:1019-1025.
- 48.- De la Teja AE. Mucositis bucal. *Acta Pediatr Mex.* 2011;32(4):255-256.
- 49.- Clarke J. Butler R. Exposure of Oral Mucosa to Bioactive Milk Factors Reduces Severity of Chemotherapy-induced Mucositis in the Hamster. *Oral Oncol.* 2002;38:478-485.
- 50.- Shimme M. Wisemn M. Stephen TS. Cuidados Paliativos y Complicaciones de la Terapia Contra el Cáncer. p. 255-258.
- 51.- González JE. Xerostomía: Diagnóstico y Manejo Clínico. *Rev Clin Med Fam.* 2009;2(6):300-304.

- 52.- Sánchez LK. Trastornos del gusto en Pacientes Oncológicos. Gac Mex Oncol (GAMO). 2009;8(5):211-214.
- 53.- Sixou JL. De Medeiros BO. The Effect of Chemotherapy on the Supragingival Plaque of Pediatric Cancer Patients. Oral Oncol. 1998;34:476-483.
- 54.- Henostroza HG. Caries Dental. Principios y Procedimientos para el Diagnóstico. Lima: Ripano; 2007..p. 17-20.
- 55.- Irigoyen CM. Caries Dental en Escolares del Distrito Federal. Salud Pública. 1997;39:133-136.
- 56.- Gudiño FS. Caries de la Temprana Infancia, denominación, definición de caso y prevalencia en algunos países del Mundo. Publicación Científica Facultad de Odontología UCR. 2006;8:39-43.
- 57.- López GM. Valoración Clínica del Estado Dental y Periodontal en un grupo de Pacientes Oncológicos, previo al inicio de la Quimioterapia. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:17-21.
- 58.- Cabrerizo MM. Aspectos Odontoestomatológicos en Oncología Infantil. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10:41-47.
- 59.- Lindhe J. Periodontología Clínica e Implantología. 3ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2003 p. 140-141.
- 60.- Ramirez TM. Guido P.M. Enfermedades Periodontales que afectan al Niño y al Adolescente. Artículo de Revisión. Odont Pediatr. 2011;10(1):39-50.

- 61.- Sabater RM. Buccodental Health and Oral Mucositis. Clinical Study in Patients with Hematological Diseases. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:497-502.
- 62.- Rojas MT. Nivel de Instrucción de la Madre y su Relación con las Condiciones de Salud Bucal en Niños con Cáncer. Ciencia Odont. 2009;1(1):9-17.
- 63.- Michael N. Henry H. Periodontología Clínica. 10<sup>a</sup> ed. México: McGraw Hill; 2010. p. 100-297.
- 64.- Villalobos JR. Caries dental en escolares de una comunidad del noroeste de México con dentición mixta y su asociación con algunas variables clínicas, socioeconómicas y sociodemográficas. Rev Invest Clin. 2007;59(4):256-267.
- 65.- Sloan JA. Sex differences in fluorouracil-induced stomatitis. J Clin Oncol. 2000;18(2):412-420.
- 66.- Vokurka S. Higher incidence of chemotherapy-induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicenter study Supp Care Cancer. 2006;14:974-976.
- 67.- Zalberg J. Hematological and non hematological toxicity after 5-flourouracil and leukoverin in patient with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. Eur Cancer. 1998;34:1871-1875.

68.- Vera – Llonch M. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma: risk factors and clinical consequences. *Cancer*. 2006;106; 329-336.

69.- Cançado FM. Mucositis Oral en Pacientes Pediátricos: una revisión de literatura. 2011;49(4).

70.- Fox CP. American Dental Hygienist's Association. Special Supplementary Issue, Feb 2008.

71.- Zitelli BJ. Atlas of Pediatric Physical Diagnosis. Philadelphia: Elsevier; 2002. p. 775-802.

72.- Meriñan SA. Candidiasis bucal. Causas, síntomas, tratamiento. Madrid. Mayo 2010.

73.- Bensadoun RJ. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation. *Support Care Cancer*. 2011;19:737–744.

**XV. ANEXOS****ANEXO 1.****UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO****FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA****ESPECIALIDAD EN ESTOMATOLOGÍA DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE**

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ m \_\_\_\_\_

No. Exp. \_\_\_\_\_ Fase de Tratamiento: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Odontograma (ceo-d - CPO-D)**

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	
<input type="checkbox"/>													
		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65		
		<input type="checkbox"/>											
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	
<input type="checkbox"/>													
		85	84	83	82	81	71	72	73	74	75		
		<input type="checkbox"/>											

**Enfermedad Periodontal: (IPMA)**

0= Sano

1= Papilar

2= Marginal

3= Adherida

9= No Aplicable

**Caries (ceo-d CPO-D)**

0= Sano

1= Cariado

2= Perdido

3= Obturado

9= No Aplicable

0= Sano

1= Caries 1er grado

2= Caries 2º grado

3= Caries 3er grado

9= No Ap

**Mucositis:**

Si \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_

0= Sin mucositis      1= Eritema , sensación desagradable      2= Eritema, úlceras, dolor moderado  
 3= Dolor significativo, alimentación líquida      4= Dolor intolerable, alimentación parenteral

Localización:    1= Mucosa      2= Labios      3= Paladar      4= Lengua      5= Orofaringe  
 9= Varias localizaciones

**Gingivorragia:**

Si \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_

**Xerostomía:**

Si \_\_\_\_\_

No \_\_\_\_\_

0= Labios y mucosas hidratadas      1= Xerostomía

a) Viscosidad de la saliva      b) Problemas con deglución de alimentos secos      c) Disgeusia  
 d) Ardor/dolor en boca      e) Dificultad para hablar      f) aumento del consumo líq

**Candidiasis:**    Si \_\_\_\_\_    No \_\_\_\_\_

Localización:    1= Mucosa      2= Labios      3= Paladar      4= Lengua  
 9= Varias localizaciones

**ANEXO 2.**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
ESPECIALIDAD EN ESTOMATOLOGÍA DEL NIÑO Y  
DEL ADOLESCENTE.

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

A quien corresponda:

Por la presente doy mi autorización para que la C.D. Marlen Solano Silva de la Especialización en Estomatología del Niño del Adolescente de la Universidad Nacional Autónoma de México realice una valoración del estado Bucodental en mi hijo(a) con el objetivo de encontrar las alteraciones bucodentales más frecuentes en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda sometidos a tratamiento con quimioterapia

Se llevará a cabo una inspección clínica de las estructuras bucodentales y se evaluará la relación entre la administración de los fármacos utilizados en la quimioterapia y las alteraciones encontradas.

La valoración clínica se llevará a cabo dentro del Servicio de Oncología en las instalaciones del Hospital Infantil de México mediante materiales e instrumentos de exploración clínica (espejos, abatelenguas, gasas, etc.) que no implican riesgo en la integridad de la salud de su hijo (a).

Se orientará tanto al paciente como al padre o tutor a cerca de los cuidados que deben tenerse en cuenta para disminuir los efectos secundarios que conlleva el tratamiento con quimioterapia, por ejemplo, técnica de cepillado, indicaciones /recomendaciones en la dieta, uso de aditamentos adicionales para una mejor higiene bucodental.

Admito que he leído y me ha sido explicada la forma en que se lleva a cabo el presente estudio y doy mi consentimiento para que se realice la valoración en mi hijo (a), así como para utilizar los datos obtenidos con fines estrictamente académicos. Cabe señalar que los datos obtenidos serán tratados con confidencialidad.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Padre o Tutor\_\_\_\_\_  
Firma