

Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia

María Lilia Adriana Juárez-López,^a
Marlen Nicolett Solano-Silva,^a
Rodolfo Fragoso-Ríos,^b
Francisco Murrieta-Pruneda^a

Oral diseases in children with acute lymphoblastic leukemia with chemotherapy treatment

Background: Pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) usually develop oral manifestations due to the disease itself, as well as side effects of chemotherapy that severely affect their health and quality of life. The aim of this paper is to determine the prevalence of oral diseases in pediatric all patients with and without chemotherapy and its relation to the different phases of chemotherapy.

Methods: A cross-sectional observational study was conducted in 103 pediatric patients with all between 3-15 years. They were classified into groups: without chemotherapy and with chemotherapy at phase of consolidation, enhancement, maintenance and monitoring. Clinical diagnosis was performed and gingival inflammation index (IMPA) and caries criteria (dmf and DMF) were applied.

Results: The prevalence oral manifestations in the chemotherapy group were mucositis (98%), ulcers (90%), gingivitis (86%) and candidiasis (78%). The induction phase related with mucositis: RM = 7.6, 95%CI: 4.4-13, $p = 0.0001$; candidiasis: OR = 103, 95%CI: 13.0-818, $p = 0.0001$; gingivitis: OR = 16.2, 95%CI: 5.5-47, $p = 0.0001$; ulcers OR = 61.5, 95%CI: 8.7-432, $p = 0.0001$.

Conclusions: The frequency and severity of oral diseases was high and associated with the induction phase of chemotherapy, altering the overall nutrition and health of children.

La leucemia aguda es la neoplasia maligna hematológica más frecuente en niños, pues representa el 35% de todos los cánceres infantiles. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por la proliferación y crecimiento incontrolado de las células linfoides inmaduras. La LLA puede manifestarse a cualquier edad, no obstante, su incidencia es mayor en niños de, aproximadamente, 4 años de edad. Representa el 75% de los tipos de leucemia y ocupa el cuarto lugar en la mortalidad de niños entre 4 y 14 años de edad.^{1,2,3}

Los pacientes con LLA padecen complicaciones infecciosas, que son la causa principal de morbilidad y mortalidad, la cual se incrementa durante el tratamiento con quimioterapia (QT). Los agentes citotóxicos actúan sobre la síntesis del ácido desoxirribonucleico de las células en fase de proliferación, afectando órganos y tejidos con un alto índice de replicación, como la médula ósea, epidermis, mucosas, testículos, entre otros. Su difusión por vía sistémica afecta las células normales no neoplásicas debido a su mecanismo de acción no selectivo, en especial durante el crecimiento, con efectos en la fertilidad, desarrollo óseo, dentario, sistema endócrino y función neuropsicológica.⁴

El 80% de los pacientes pediátricos bajo QT presentan algún tipo de manifestación en la cavidad bucal, que afecta su alimentación y calidad de vida.⁵ El tratamiento con citotóxicos en LLA dura de 18 a 30 meses y consta de 4 fases: inducción a la remisión, consolidación, terapia de intensificación y mantenimiento.^{6,7} Los efectos secundarios de la QT provocan alteraciones en las mucosas cuya gravedad se relaciona con la dosis, tiempo de tratamiento, así como la edad del paciente.^{8,9}

La QT disminuye también la función salival, elevando el riesgo para caries y periodontopatías.¹⁰ No obstante, existe escasa información sobre las manifestaciones bucales en cada una de las fases de la quimioterapia, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de alteraciones bucales en niños con LLA en cada etapa del tratamiento bajo citotóxicos.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en 103 pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de la Ciudad de

Keywords

Precursor Cell
Lymphoblastic Leukemia-
Lymphoma

Drug Therapy

Mouth Diseases

Palabras clave

Leucemia-Linfoma
Linfoblástico de Células
Precursoras

Tratamiento Farmacológico

Enfermedades de la Boca

Recibido: 19/08/2016

Aceptado: 02/01/2017

^aUniversidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza Posgrado en Estomatología del Niño y Adolescente. Ciudad de México, México

^bSecretaría de Salud, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", Servicio de Estomatología Pediátrica. Ciudad de México, México

Comunicación con: María Lilia Adriana Juárez López
Teléfono: (55) 5623 0725

Correo electrónico: liadju@yahoo.com

Introducción: los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda habitualmente desarrollan manifestaciones bucales debidas a la propia enfermedad, así como por efectos secundarios de la quimioterapia (QT) que afectan severamente su salud y calidad de vida. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de patologías bucales en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con y sin tratamiento QT, así como su relación con las fases del tratamiento QT.

Métodos: se realizó un estudio transversal, observacional y analítico en pacientes pediátricos con LLA de 3 a 15 años. Se clasificaron en varios grupos: sin tratamiento, con tratamiento QT en fase de inducción, consolidación, intensificación, mantenimiento y vigilancia. Se realizó un examen clínico de los

tejidos bucales y se aplicaron los índices de inflamación gingival (IPMA) y caries (ceod y CPOD).

Resultados: el grupo bajo QT presentó mucositis (98%), úlceras (90%), gingivitis (86%) y candidiasis (78%). La fase de inducción se asoció con la presencia de mucositis: RM = 7.6, IC95%: 4.4-13, $p = 0.0001$; candidiasis: RM = 103, IC95%: 13.0-818, $p = 0.0001$; gingivitis: RM = 16.2, IC95%: 5.5-47, $p = 0.0001$; úlceras RM = 61.5, IC95%: 8.7-432, $p = 0.0001$.

Conclusiones: la mayor frecuencia y severidad de las patologías bucodentales se asociaron a la fase de inducción, alterando la alimentación y la salud integral de los niños.

México. El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. Se obtuvo el permiso del Hospital y los consentimientos firmados de los padres y/o tutores de los niños, después de informarles los objetivos del estudio. Únicamente se incluyeron niños de 4 a 15 años de edad, con diagnóstico de LLA, que aceptaron la revisión bucal; se excluyeron aquellos pacientes con tratamientos adicionales de radioterapia.

Los pacientes se clasificaron en grupos con y sin tratamiento de QT y además, aquellos bajo tratamiento con citotóxicos se subdividieron de acuerdo con la fase de QT: inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento. El examen bucal se llevó a cabo con ayuda de espejos bucales del número cinco y luz artificial. Se entrevistó a los padres de familia y/o cuidadores de los niños participantes para indagar sobre síntomas presentes. Se exploraron: labios, carrillos, mucosa yugular, piso de boca, paladar, orofaringe y lengua.¹¹ Se aplicaron los índices epidemiológicos para caries dental: CPOD y ceod (dientes cariados, perdidos, obturados en dentición permanente y temporal, respectivamente); así como de inflamación papilar marginal adherida (IPMA).¹² La exploración bucal la realizó un odontólogo previamente estandarizado con valores de kappa > 0.80.

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva. Para la comparación entre los grupos se aplicaron las pruebas Chi cuadrada, *t* de Student, así como el análisis univariado con intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se utilizó el paquete estadístico SPSS V11 y se consideró significancia estadística cuando el valor de *p* fue menor a 0.05.

Resultados

Se realizó una exploración clínica en 103 pacientes, 67 niños y 36 niñas. En el cuadro I se muestran los valores de los índices epidemiológicos de gingivitis y caries: los niños bajo tratamiento de QT presentaron una mayor inflamación gingival ($p < 0.01$). No se encontraron diferencias significativas en los valores del CPOD, ni ceod, ($p > 0.05$).

Cuadro I Índice de IPMA, CPOD, ceod en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, con y sin tratamiento de quimioterapia

Índice	LLA sin QT	LLA con QT	Valor <i>p</i> *
IPMA	0.20 ± 0.20	0.80 ± 0.40	0.0001*
CPOD	2.92 ± 3.8	4.43 ± 4.1	0.076
ceod	2.48 ± 3.2	3.37 ± 3.9	0.23

IPMA = Índice de inflamación papilar marginal adherida;
CPOD = Dientes cariados, perdidos y obturados en dentición permanente;
ceod = Dientes cariados, perdidos y obturados en dentición temporal;
LLA = Leucemia linfoblástica aguda; QT = Quimioterapia
*Prueba *t* de Student

Cuadro II Alteraciones bucodentales más frecuentes en niños con leucemia linfoblástica aguda, con y sin tratamiento de quimioterapia

Alteración		LLA con QT (n = 73)	LLA sin QT (n = 30)
Mucositis	Presente	72 (98%)*	12 (40%)
	Ausente	1 (2%)	18 (60%)
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%)

LLA = Leucemia linfoblástica aguda; QT = Quimioterapia
*Prueba Chi cuadrada $p < 0.0001$

La frecuencia de patologías en tejidos blandos fue mayor en el grupo bajo tratamiento QT (**cuadro II**). El 42% de las alteraciones observadas se localizaron en la orofaringe, el 35% en la mucosa yugal, el 9% en paladar, 7% en lengua y 7% en labios.

La frecuencia de mucositis fue mayor durante la fase de inducción QT, donde se observó que el 71% de los casos estuvieron en los rangos de mayor severidad con dolor, solo tolerancia a líquidos y necesidad de alimentación parenteral, mientras que en los casos de LLA sin QT la mayor frecuencia estuvo en las categorías de eritema y sin molestia (34%) (**cuadro III**).

Cuadro III Distribución de las lesiones de mucositis acorde a su severidad en pacientes pediátricos bajo tratamiento de quimioterapia

Severidad	LLA sin QT	LLA con QT
Sin mucositis	18 (61%)	0 (0%)
Eritema	10 (33%)	16 (21%)
Lesión sin molestia	1 (3.3%)	3 (4%)
Lesión con molestia	1 (3.3%)	12 (16%)
Tolerancia de líquidos	0 (0%)	11 (15%)
Alimentación parenteral	0 (0%)	31 (42%)*

*Prueba Chi cuadrada $p < 0.0001$
 QT = Quimioterapia; LLA = Leucemia linfoblástica aguda

Cuadro IV Asociación de la fase de inducción de QT con alteraciones bucodentales en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica

Alteración	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

QT = Quimioterapia;
 RM = Razón de momios; IC95% = Intervalo de confianza al 95%
 *Prueba Chi cuadrada

En el **cuadro IV** se presentan los resultados de la prueba de asociación. Se encontró que la fase de inducción QT fue determinante para la presencia de mucositis: RM = 7.6, IC95%: 4.4-13 y $p = 0.0001$; candidiasis: RM = 103, IC95%: 13.0-818, $p = 0.0001$; gingivitis: RM = 16.2, IC95%: 5.5-47, $p = 0.0001$; así como de úlceras RM = 61.5, IC95%: 8.7-432, $p = 0.0001$.

Discusión

Las manifestaciones bucales de las alteraciones hematológicas como la LLA son frecuentes, y pueden ser manifestaciones primarias de la enfermedad o secundarias a los tratamientos anticancerígenos, entre los que se encuentra la QT. El 78% de los niños que participaron en este estudio presentaron al menos una alteración estomatológica, coincidiendo con Reyes Vivanco *et al.*, quienes informaron que el 80% de los pacientes que reciben QT desarrollaron algún tipo de complicación en la cavidad bucal.³

Se encontró que durante la fase de inducción, la frecuencia de patologías en tejidos blandos fue mayor, lo que se relaciona con el incremento en la susceptibilidad a infecciones dada por la inmunosupresión,^{13,14} así como por los efectos adversos de algunos fármacos citotóxicos, como el methotrexate, blecomycina, vinblastina y vincristina, entre otros, los cuales provocan cambios en la colágena y displasias epiteliales.^{6,15}

La prevalencia de otras alteraciones observadas en orden decreciente fue: mucositis (98%), gingivitis (86%), ulceraciones orofaríngeas (90%) y candidiasis (78%).

La mayor frecuencia de mucositis coincide con otros reportes en niños con LLA, ocasionando dolor, sangrado, disminución del gusto y mayor riesgo a infecciones locales y/o sistémicas.¹⁶ La mucositis se observa entre los tres y cinco días de iniciada la inducción QT, prolongándose hasta tres semanas en promedio. Durante este periodo, la higiene bucal se vuelve complicada y la deglución se ve afectada.^{17,18} Las áreas con mayor susceptibilidad son las no queratinizadas. En este estudio, la mucositis se observó principalmente en la orofaringe, otros clínicos informaron mayor frecuencia en la mucosa yugal, piso de boca y superficie ventral de la lengua.^{19,20}

Los fármacos antileucémicos alteran el flujo salival, así como su contenido de amilasa e inmunoglobulina A. Por otra parte, la degradación de la mucosa favorece la colonización secundaria de bacterias, hongos y la reactivación de virus.²⁰ Las infecciones oportunistas por *Candida* en este estudio se observaron en la superficie ventral de la lengua, lo que coincide con los hallazgos reportados por Cabrerizo *et al.*¹⁹

Con respecto a la aparición de caries, no encontramos diferencia significativa entre los grupos. Al respecto existen informes controversiales, ya que mientras algunos reportes señalan la mayor predisposición a caries por la xerostomía así como incremento en la acidez bucal por la presencia de ácido siálico así como el incremento del consumo bebidas azucaradas.^{21,22,23} En otro estudio tampoco se encontró diferencia entre grupos con y sin QT,²⁴ lo que señala la importancia de llevar a cabo seguimientos por periodos más prolongados después de la QT. Otras alteraciones que han sido

encontradas en estudios longitudinales en niños con LLA, son las anomalías dentarias, como la microdoncia, agenesia, raíces enanas y alteraciones en la estructura del esmalte y dentina.²⁵

La prevalencia de patologías bucales asociadas al tratamiento contra la LLA puede disminuirse mediante la prevención integral previa a la aplicación de QT.^{17,26} Es relevante la aplicación tópica de fluoruro y selladores, así como la promoción de hábitos higiénico-dietéticos favorables, además de la rehabilitación bucal y la eliminación de focos de infección antes de la QT. Durante la fase de inducción se debe orientar sobre el consumo de alimentos blandos, a temperatura ambiente, no irritantes, suplementos nutricionales, vitaminas

antioxidantes, así como la prescripción de saliva artificial y colutorios.¹⁶ La clorhexidina, por no contener alcohol, puede ser un antiséptico de elección para neutralizar el pH salival y para el control de microorganismos.²⁷

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Rivera R. El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. México: Editores de Textos Mexicanos; 2007.
- Little J. Epidemiology of childhood cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
- Reyes C, Gallegos F, García M, Bustos M, Nambo M, Silva A. Prevención, tratamiento y rehabilitación en el paciente oncológico. Importancia del tratamiento integral y multidisciplinario. Rev ADM. 2010;67(5):210-216.
- Muñoz-Hoyos A, Del Moral-Romero E, Uberos-Fernández J. Oncología Infantil. En serie Formación continuada en Pediatría. Serie Monográfica. Granada, España: Formación Alcalá; 2001.
- Stephen TS, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. Oncology; 2002;16(5):680-6.
- Brown RT. Comprehensive handbook of childhood. Cancer and sickle cell disease. A biopsychosocial approach. New York, NY: Oxford University press; 2006.
- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Quasso L, Scipioni C, Pavesi L, Calzavara-Mantovani D, Perea-García MA, Bascones-Martínez A. Complicaciones periodontales en las leucemias en edad pediátrica. Av Periodon Implantol. 2005;17(2):55-68.
- Díaz-Guzmán L, Castellanos J, Gay O. Series en Medicina Bucal IV. Manejo odontológico del paciente que recibe quimioterapia. Rev ADM. 2003;60(5):198-201.
- Chin EA. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. J. Dent Child. 1998;65(6):468-73.
- World Health Organization. Oral Health Surveys: Basic methods 3rd. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1997.
- Murrieta-Pruneda F, Juárez-López MLA. Índices epidemiológicos de morbilidad bucal en México. Distrito Federal, México: FES Zaragoza. UNAM; 2006.
- Cheng KK, Goggins WB. Risk Factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. J Oral Oncol. 2008;44:1019-25.
- Barasch A, Peterson D. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. Oral Oncol. 2003;39(2):91-100.
- Fernbach J, Vietti J. Clinical pediatric oncology. 4ta Edición. Boston, Massachusetts: Mosby Year Book; 1991. p. 173-329.
- Karis KF. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. Oral Oncol. 2011;47:153-162.
- De la Teja-Angeles E, Niembro-Zermeño A, Durán-Gutiérrez A. Mucositis bucal. Acta Pediatr Mex. 2011;32(4):255-256.
- Kalifa C. Cancer in children. Clinical management. International Society of Paediatric Oncology. 4ta Edición. New York, NY: Oxford University Press; 1998. p. 99-115.
- Cabrerizo M, Oñate R. Aspectos odontoestomatológicos en oncología infantil. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10:41-47.
- Javed F, Utreja A, Bello-Correa FO, Al-Askar M, Hudieb M, Qayyum F, Al-Rasheed A, Almas K, Al-Hezaimi K. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2012;83(3):303-9.
- Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. Evaluation of salivary sialic acid levels in acute lymphoblastic leukemic children and its correlation with dental caries experience. J Clin Pediatr Dent. 2013;37(3):309-13.
- Lauritano D, Petrucci M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: A prospective controlled study. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012;17(6):977-80.
- Michelet M. Caries and periodontal disease in cancer survivors. Evid Based Dent. 2012;13(3):70-3.
- Kinirons MJ, Fleming P, Boyd D. Dental caries experience in children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in relation to the duration of treatment and the period of time in remission. Int J Paediatr Dent. 1995;5(3):169-72.
- Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7-40 years after diagnosis. Support Care Cancer. 2016;24(4):1497-506.
- Casariago ZJ. La participación del odontólogo en el control del cáncer oral: Manejo en la Prevención, tratamiento y rehabilitación. Avances en Odontoestomatol. 2009;25(5):265-85.
- Lanza-Echeveste D. Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico: Parte I. Odontoestomatología. 2011;13(17):14-25.

Cómo citar este artículo:

Juárez-López MLA, Solano-Silva MN, Frago-Ríos R, Murrieta-Pruneda F. Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(2):132-5.