



Informe de servicio social

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Licenciatura en Estomatología

**Frecuencia de lesiones bucales asociadas a la quimioterapia de inducción en
pacientes con leucemia aguda**

Aidee Galindo Carranza

207233266

1 de agosto de 2011 al 31 de julio de 2012

Dra. Gabriela Anaya Saavedra

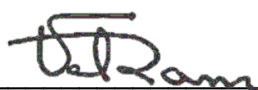
Dra. Velia Ramírez Amador

Mayo 2021

Servicio Social UAM- Xochimilco



Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra



Dra. Velia Aydée Ramírez Amador


María Sandra Campeán Dávalos (May 13, 2021 18:07 PDT)

Comisión servicio social de Estomatología

Resumen

La leucemia es una neoplasia maligna progresiva, de origen hematológico que se caracteriza por la proliferación no regulada de las células progenitoras hematopoyéticas, usualmente se presenta con la insuficiencia de la médula ósea y se asocia con anemia, infección y hemorragia. Los síntomas que produce la leucemia suelen ser, malestar general, palidez, fatiga, pérdida del apetito y peso. En la mayoría de las leucemias han sido demostradas las anormalidades citogenéticas. El objetivo principal del tratamiento contra las leucemias es la inducción a la remisión, prevenir la recurrencia y la restauración rápida de la hematopoyesis sin datos de enfermedad.

La leucemia aguda se subdivide en leucemia aguda mieloide, linfoblástica e híbrida. Entre los factores de riesgo asociados con su desarrollo se encuentra el consumo de tabaco y alcohol, factores genéticos, factores ambientales, exposiciones físicas y químicas a benceno, plaguicidas, herbicidas, exposición a campos electromagnéticos, exposición a radiación, en este último, se ha visto una mayor incidencia en pacientes expuestos a radioterapia.

El diagnóstico de la leucemia se realiza por medio de la identificación de células hematopoyéticas anormales en la sangre periférica y en la médula ósea. La mayoría de los fármacos actúan de manera indiscriminada sobre las células de la capa basal del epitelio, alterando su capacidad de renovación.

Por ello, es frecuente la aparición de efectos secundarios entre los que destacan, la mucositis, infecciones, xerostomía y hemorragias. La mucositis bucal se define como la inflamación y la ulceración de la mucosa bucal, estas lesiones afectan la mucosa bucal y gastrointestinal, son dolorosas y complican el estado nutricional. A nivel mundial la incidencia de mucositis bucal es variable; en pacientes que reciben quimioterapia su frecuencia va del 22 al 75%. Durante el proceso de quimioterapia los pacientes pueden presentar enfermedades oportunistas como lo son la *candida albicans*, eritematosa, virus del herpes simple

Índice

1.Introducción general.....	5
2.Marco teórico.....	6
2.1 Epidemiología de la leucemia en México y el mundo.....	6
2.2 Clasificación de las leucemias.....	7
2.3 Etiopatogenia de la leucemia.....	7
2.4 Diagnostico.....	8
2.5 Tratamiento para la leucemia.....	8
2.6 Lesiones bucales asociadas a la quimioterapia.....	9
2.6.1Mucositis bucal	9
2.6.2 Patogénesis.....	9
2.6.3 Frecuencia de mucositis.....	10
2.6.4 Características clínicas y diagnóstico diferencial de la mucositis.....	11
2.6.5 Tratamiento para la mucositis.....	12
2.7 Infecciones oportunistas.....	13
2.7.1 Infección por candidiasis.....	13
2.7.2 Infección por virus del herpes simple (VHS-1)	14
3.Bibilografía.....	15
4.Descripción de la plaza de servicio social.....	21
5.Conclusión.....	21

1.INTRODUCCION GENERAL

El servicio social lo realicé en el Intituto Nacional de Cancerologia ,durante el periodo del 1 de agosto del 2011 al 31 de julio del 2012, en los proyectos universitarios de investigación de la Dra Velia Ramírez. Este proyecto , se dedicaba a realizar estudios en pacientes con leucemia aguda que recibirían tratamiento de quimioterapia de inducción por primera vez .

De ese proyecto, tome la idea de hacer mi tesis Frecuencia de lesiones bucales asociadas a la quimioterapia de inducción en pacientes con leucemia aguda, En el presente trabajo, se describe que es la leucemia, su clasificación, como se diagnostica, su tratamiento y las consecuencias a nivel bucal del tratamiento, entre ellas la mucositis, candida, virus del herpes simple, como se presenta cada una de ellas y su tratamiento.

2.MARCO TEORICO

2.1 Epidemiologia de la leucemia en Mexico y el mundo

La leucemia es una enfermedad neoplásica maligna progresiva de origen hematológico que se caracteriza por la proliferación no regulada de las células progenitoras hematopoyéticas, usualmente se presenta con la insuficiencia de la médula ósea y es asociada con anemia, infección y hemorragia.^{1,2}

Los síntomas que produce la leucemia suelen ser, malestar general, palidez, fatiga, pérdida del apetito y peso. Puede presentarse trombocitopenia, que se manifiesta por presencia de petequias en la piel y en la parte posterior del paladar. Las células leucémicas infiltran el área gingival, lo que predispone al paciente a hemorragias;

sin embargo, puede que no se llegue a producir una gran hemorragia y que la falta de plaquetas únicamente produzca hematomas. Cuando las células leucémicas se propagan al Sistema Nervioso Central, provocan dolor de cabeza, vómitos, convulsiones, visión borrosa y pérdida del equilibrio. Así mismo el paciente puede presentar infecciones, debido a la presencia de neutropenia, que se manifiestan con fiebre.^{3, 4}

La leucemia aguda (LA) presenta una incidencia anual de 4 por 100 000 habitantes para todos los grupos de edad hasta alcanzar un máximo de 12.6 por 100 000 habitantes para el grupo de edad mayor de 65 años⁵ En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas (RHNM), reporta una incidencia anual de las leucemias agudas en la población general de 2/100,000 habitantes/año; para la leucemia linfocítica aguda (LLA) esta cifra es de 1.3 /100,000 habitantes/año, y para la leucemia mieloide aguda (LMA) es de 0.7/100,000 habitantes/año.⁵

Estas tasas contrastan con lo reportado en la literatura; en el mundo, la incidencia global de las leucemias agudas es de 4/100,000 habitantes/año;⁶ en países desarrollados como Inglaterra y EUA las tasas de incidencia para LMA son de 1.75/100,000 habitantes/año y 2.5/100,000 habitantes/año, respectivamente.¹ En EUA la incidencia anual de LLA en menores de 15 años es de 3.3/100,000 habitantes/año y llama la atención que el grupo de latinos en los Ángeles (EUA) tiene la mayor tasa de incidencia.⁷

Las diferencias entre países desarrollados y México podrían explicarse por limitaciones del registro en México, debido a la falta de exactitud en los diagnósticos de algunos certificados de defunción; así como las características socioeconómicas del país.⁵ Es posible que, en zonas rurales, alejadas de centros de atención de tercer nivel, no se registren los casos de LMA en ancianos o exista dificultad para el diagnóstico diferencial entre LMA y LLA que requiere estudios especializados de cartometría de flujo, citogenética convencional y genética molecular.⁵

A pesar de que la LMA es una enfermedad de adultos mayores (mediana de edad 64 años), existen reportes en México con edades de presentación cercanas a 45 años. Sin embargo, se ha sugerido que en México como en los países desarrollados la LLA es el cáncer más frecuente en la infancia y hasta los 14 años.⁵

2.2 Clasificación de las leucemias

Hasta el 2001, la Organización Mundial de la Salud (OMS) planteó una nueva clasificación de las leucemias fundamentándose en características morfológicas, histoquímicas, factores moleculares y genéticos. Con base en la combinación de estos criterios las leucemias son clasificadas en agudas y crónicas.^{8,9}

La leucemia aguda se subdivide en:

- Leucemia aguda mieloide (LAM), si la anomalía se presenta en la línea de diferenciación mieloide.
- Leucemia aguda linfoblástica (LAL), si la anomalía se presenta en la línea de diferenciación linfoide.

- Leucemia aguda híbrida (LH), si la anomalía presenta características de LAM o LAL.^{8,10}

2.3 Etiopatogenia de la leucemia

La etiología de las leucemias es desconocida; sin embargo, entre los factores de riesgo asociados con su desarrollo se encuentra el consumo de tabaco y alcohol, factores genéticos (síndrome de Down, ataxia telangiectasia, síndrome de Kosmann, anemia de Fanconi, agamaglobulinemia congénita, síndrome de Klinefelter, etc.), factores ambientales (exposiciones físicas y químicas a benceno, plaguicidas, herbicidas, exposición a campos electromagnéticos, exposición a radiación^{11,12}. En este último, se ha visto una mayor incidencia en pacientes expuestos a radioterapia (Rxt), como tratamiento de otro tumor maligno, especialmente con altas dosis de Rxt, acumuladas en períodos cortos y en personas jóvenes). Por otro lado, se ha asociado el uso de drogas específicas para tratar otro tipo de cáncer, los cuales posteriormente desarrollan algún tipo de leucemia, como los: agentes alquilantes: (melfalán) 3-10% de los pacientes tratados, desarrollan LMA, aproximadamente 4-6 años posteriores a la exposición; 2/3 aparecen como mielo displasias y de éstas, 1/3 avanza al estado de leucemia, producen alteraciones de los cromosomas 5 y 7.¹³

Inhibidores de topoisomerasa II: (Etopósido, Doxorrubicina) el desarrollo de leucemias se produce alrededor de 1 a 3 años post exposición y se relaciona con alteraciones del cromosoma 11, que pueden detectarse incluso a 1,5 meses de iniciado el tratamiento; los tipos de leucemias corresponden generalmente a LMA

(M5 o LPA).¹³ Inmunosupresores y factores de crecimiento: Ciclosporina y G-CSF, cuando son utilizados por períodos largos, mayores a 1 año, se asocian a alteraciones del cromosoma 7. También se han reportado asociaciones al uso de fenilbutazonas, CAF y Cloroquina.¹³ También se ha encontrado que el virus linotrópico (HTLV) pudiera estar asociado con el desarrollo de esta neoplasia hematológica. ^{11,12}

2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la leucemia se realiza por medio de la identificación de células hematopoyéticas (HP) anormales en la sangre periférica y en la médula ósea. Actualmente el diagnóstico no es solamente morfológico, es necesario realizar una caracterización por medio de tinciones citoquímicas (mieloperoxidasa, sudan black B inmunofenotipificación, marcadores de superficie celular, inmunoglobulinas citoplasmáticas, detección de transferasa desoxirribonucleasa terminal), análisis citogenéticos de anomalías cromosómicas y estudios moleculares, para hacer una correcta clasificación. ^{3, 14, 15,16} En la mayoría de las leucemias han sido demostradas las anomalías citogenéticas. Tales daños cromosómicos pueden inactivar los genes supresores de tumores o activar los oncogenes, permitiendo la desregulación de la proliferación de las células hematopoyéticas.³

2.5 Tratamiento para la leucemia

El objetivo principal del tratamiento contra las leucemias es la inducción a la remisión, prevenir la recurrencia y la restauración rápida de la hematopoyesis sin datos de enfermedad.¹⁷ El tratamiento de elección para las LAM es el régimen 7+3

que incluye daunorrubicina 45 a 60 mg/m² por día en infusión de tres horas por tres días, junto con arabinósido de citosina, 100 a 200 mg/m² por día durante 7 días en infusión continua.

A este esquema se han aplicado variantes como el cambio de un antraciclíco por otro (idarrubicina o mitoxantrona), el aumento de la duración de la infusión de citarabina a 10 días o la incorporación de otro medicamento, como etopósido o tioguanina; sin embargo, hasta el momento no se han demostrado mejores resultados en la respuesta a la inducción con el uso de esas variantes.¹⁸ Con el esquema 7+3 se obtiene una remisión de 60 a 70% en pacientes menores a 60 años de edad y un 40 a 50% en pacientes mayores de edad.¹⁹

En el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) la remisión es de un 70%.²⁰ En pacientes menores de 60 años de edad la consolidación se basa en dosis altas de citarabina 3g/m² los días 1,3 y 5 por 4 ciclos En el grupo de las LAM con citogenética desfavorable la tasa de respuesta inicial no supera el 50% y la supervivencia a largo plazo es muy mala.²¹En estos pacientes se emplean otras opciones de quimioterapia como gemtuzumab, ozogamicina, agente anti-CD33 a dosis de 9 mg/m² (dosis máxima) acompañado de otros fármacos de quimioterapia con respuestas globales en la inducción de un 86 a 91%.²²El tratamiento de LAL para la inducción de la remisión y pos-remisión es similar al tratamiento de la LAM. De manera característica en LAL se anticipa el uso de medidas profilácticas adecuadas en algunos sitios como el sistema nervioso central, y el testículo. Los regímenes del tratamiento en la inducción a la remisión son similares en varios esquemas; muchos

de estos contienen córtico esteroide, vincristina, usualmente asparaginasa con o sin citarabina y ciclofosfamida. Los límites mínimos y máximo de remisión son de 80 a 90% y los de mortalidad se encuentran entre 2 y 8%, la mayoría de las muertes se asocian a infección secundaria. La profilaxis del sistema nervioso central se efectúa mediante la aplicación intratecal de metotrexato, casi siempre acompañado de citarabina o cortisona o ambos. También se utilizan altas dosis de metotrexato sistémico.²³

2.6 Lesiones bucales asociadas a la quimioterapia

El desarrollo de un tratamiento eficaz contra el cáncer sigue siendo un objetivo determinante de la investigación biomédica. A pesar de los avances existentes en diversos campos de la oncología, el tratamiento del cáncer sigue basándose fundamentalmente en la administración de quimioterapia asociada o no a radioterapia y a cirugía.^{24, 25} Los primeros fármacos antineoplásicos surgieron a partir de la segunda guerra mundial cuando se observó que el gas mostaza provocaba hipoplasia medular y de los ganglios linfáticos. Desde entonces se han ido incorporando diversos agentes citostáticos cuya acción tiene lugar en diferentes fases del ciclo reproductor celular. La mayoría actúan de manera indiscriminada sobre las células de la capa basal del epitelio, alterando su capacidad de renovación. Por ello, es frecuente la aparición de efectos secundarios entre los que destacan, la mucositis, infecciones, xerostomía y hemorragias.^{24,25}

2.6.1 Mucositis Bucal

Se define como la inflamación y la ulceración de la mucosa bucal, con la formación de pseudomembranas, es una potencial fuente de infección que puede llevar a la muerte.²⁶ Las lesiones por mucositis afectan la mucosa bucal y gastrointestinal, son dolorosas y complican el estado nutricional, ya que afecta la capacidad para comer, tragar, hablar y la higiene bucal del paciente, lo que deriva en un alto riesgo de contraer infecciones sistémicas y locales.^{29, 33} Se muestra como lesiones en forma de eritema, pseudomembranas y úlceras asociadas a la quimioterapia.^{5, 27, 28, 29, 30,} Como resultado de la mucositis se hacen reducciones en la dosis de esquema de quimioterapia, aumentan los costos para el paciente por la nutrición parenteral, administración de narcóticos, así como un mayor número de días de hospitalización^{32, 33}

2.6.2 Patogénesis

Anteriormente se pensaba que la mucositis era consecuencia de agentes citotóxicos designados a eliminar las células cancerosas las cuales se fraccionaban rápidamente y que también perjudicaban a las células normales de pronta regeneración como las células basales normales del epitelio bucal. En este proceso el deterioro del ADN de las células basales normales del epitelio causaba inestabilidad del mismo, originando un adelgazamiento, atrofia y en determinado momento ulceración.³⁴

Existe un deterioro temprano en la submucosa antes de que las úlceras o eritema sean aparentes, este deterioro se da en el subepitelio donde la muerte de

fibroblastos y células endoteliales empieza antes que las células epiteliales.^{35,36} Estos eventos comienzan inmediatamente después de la radiación y la quimioterapia. Se planteó el modelo contemporáneo, en el que el daño de la radioterapia y quimioterapia afecta el epitelio y el tejido conectivo, y está basado en modelos experimentales, el cual engloba cinco etapas.^{33, 35, 37, 38, 39, 40}

-Fase inicial (inflamatoria/vascular): Se generan especies reactivas de oxígeno (ROS) y se presenta una respuesta local mediada por citosinas: interleucina I (IL-1) y el factor α de necrosis tumoral (TNF- α), provocando efectos inflamatorios dilatación vascular y daño tisular directo. Las ROS impulsan a los factores de transcripción y se inicia una cascada de eventos.^{41,42}

-Fase de transcripción (2-3 días): Se estimula el factor nuclear- κ B (NF- κ B) que aumenta la elaboración de citosinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6 y moléculas de adhesión), que dan como resultado un daño tisular y muerte celular. También se produce la activación de la vía ciclo-oxigenasa-2 (Cox-2) y la angiogénesis. Los macrófagos se activan, lo que lleva a las enzimas matriz-metaloproteasas (MMPs) a causar daño tisular directo, o producción elevada de TNF- α .^{42, 43}

Fase de amplificación (2-10 días): Las citosinas pro-inflamatorias además de afectar directamente a las células epiteliales blanco, juegan un papel indirecto en amplificar el daño de la mucosa iniciado por la radiación o quimioterapia. Las MMPs juegan un papel importante en esta etapa, activando citosinas pro inflamatorias, lo cual retroalimenta y amplifica su señalización.^{30, 42,44}

Fase ulcerativa (10-15 días): La muerte celular del epitelio excede a la actividad proliferativa, produciendo ulceración del epitelio atrófico, y como consecuencia,

mayor amplificación de citosinas, inflamación, dolor, riesgo de bacteremia y sepsis. Esta etapa se caracteriza por dolor y pérdida de la función.^{17, 43}

Fase de cicatrización (14-21 días): En esta etapa las úlceras se solucionan naturalmente, después de terminar el tratamiento, esto es entre 2 o 3 semanas, las moléculas de la matriz extracelular dirigen al epitelio contiguo a la úlcera a dividirse, migrar y diferenciarse en un nuevo epitelio.^{36, 37, 38, 39, 40}

Recientemente, se ha propuesto que las MMPs juegan un rol importante en el desarrollo de la mucositis.⁴⁵

2.6.3 Frecuencia de Mucositis

A nivel mundial la incidencia de mucositis bucal es variable; en pacientes que reciben quimioterapia su frecuencia va del 22 al 75% .⁴⁶ De acuerdo con un estudio realizado en el servicio de hematología del Hospital Duran y Reynal en Barcelona de mayo del 2002 a diciembre del 2003, con una cohorte de 97 pacientes diagnosticados con algún tipo de hemopatía y que iban a recibir tratamiento con quimioterapia estándar o bien el acondicionamiento previo al trasplante de medula ósea. Presentaron una prevalencia de mucositis del 60.8%; la mayoría de pacientes (44.3%) únicamente presentaron eritema /edema (grado 1 de la OMS), mientras que las formas más graves (grado II, III, IV de la OMS) aparecieron con menor frecuencia (7.2%, 6.2%, 3.1% respectivamente).⁴⁷ En el año 2006, se realizó un estudio para valorar el estado dental y periodontal de los pacientes oncológicos previo al inicio de quimioterapia, se menciona que la incidencia de mucositis oscila entre un 12% y un 40%,⁴⁸ esto para pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante y el 100% para pacientes que recibieron radioterapia ^{49,50,51}

En un estudio reciente, en una cohorte de 29 pacientes mayores de 15 años con leucemia aguda, la incidencia de mucositis oral fue de 41.4%, con un promedio de tiempo para su aparición de 2-20 días, durante un tiempo mediano de seguimiento de 21 días realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ), de marzo de 2006 a octubre del 2007.⁴⁶ En otro estudio realizado del año 2013 al 2014, se dio seguimiento a 41 pacientes con leucemia aguda, de los cuales 17 (41.5%) desarrollaron lesiones orales.⁵²

De septiembre del 2010 a octubre del 2014 se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa los efectos de la doxiciclina en la mucositis oral inducida por quimioterapia, el objetivo de este ensayo era evaluar la eficacia y seguridad de dosis bajas de doxiciclina en el desarrollo de mucositis oral en mencionados pacientes. Se incluyeron 147 pacientes con leucemia aguda, de los cuales 15 (10.2%) desarrollaron mucositis oral.⁵³ La incidencia de candidiasis oral fue de 27.6% y del virus del herpes simple de 14.5%.⁵³

2.6.4 Características clínicas y diagnóstico diferencial de la mucositis

Al inicio la mucositis bucal, se presenta como eritema de la mucosa, que invariablemente progresa a erosión y ulceración. El eritema aparece entre los días 4-5 después de la infusión de quimioterapia, del día 7 al 10 se desarrolla una ulcera, esta ocasiona frecuentemente dolor. Las lesiones causadas por quimioterapia se presentan principalmente en zonas de mucosa no queratinizada (paladar blando, superficie ventral, vientre de lengua, piso de boca, mucosa bucal, labial y los bordes laterales de la lengua).

Las lesiones por mucositis bucal duran aproximadamente una semana y se resuelven naturalmente durante los próximos 21 días subsecuentes a la quimioterapia.^{54, 55} En el transcurso clínico de la mucositis bucal, el diagnóstico puede complicarse debido a la presencia de algunas infecciones oportunistas, como lo es la *candida albicans* (CB) y el virus del herpes simple (VHS-1), principalmente en pacientes neutropénicos.

Debido a que un gran número de lesiones de mucositis bucal son de tipo ulcerativo, un diagnóstico diferencial común son las lesiones ocasionadas por (VHS-1). En pacientes con quimioterapia la frecuencia de infección del VHS-1 varía del 21 al 87.5%.^{56, 57} Comúnmente se presentan como úlceras en forma de racimos cubiertas con exudado fibrinógeno o pseudomembrana, localizadas en mucosa queratinizada del paladar duro, encía y dorso de lengua.⁵⁶

La reactivación del VHS-1 es un activador del NF- κ B, esto podría agravar las condiciones de las lesiones de mucositis bucal ejerciendo su efecto sobre las células epiteliales de la mucosa y dirigiéndose a la formación de vesículas intraepiteliales. La CB, es otro diagnóstico diferencial, el cual se debe tener presente durante el desarrollo de la mucositis bucal. La CB se observa clínicamente como lesiones características, que se presentan con eritema, placas hiperplásicas pseudomembrana, pero en algunas ocasiones pueden presentarse lesiones ulceradas.⁵⁶

2.6.5 Tratamiento para la mucositis

La mucositis bucal presenta un espectro sintomático y clínico complejo. Coexisten alteraciones hidroelectrolíticas secundarias a la diarrea; dolor, debilitamiento de la inmunidad de barrera y hemorragias secundarias a la ulceración de la mucosa y desnutrición por ingesta disminuida y mal absorción. También condicionan frecuentemente atrasos, suspensiones o reducciones en la intensidad de los tratamientos con una disminución en la posibilidad de control de su enfermedad y un potencial aumento en la morbimortalidad.⁵⁸

Por otro lado, la injuria a la mucosa oral predispone tener complicaciones infecciosas locales y sistémicas y que ellas tengan peor pronóstico y requieran un manejo más complejo.⁵⁸ Worthington y Cols en el año 2007, publicaron una revisión sistemática de trabajos aleatorizados sobre prevención de mucositis encontraron 89 trabajos que evaluaban 33 intervenciones diferentes en 7523 pacientes.⁵⁸

La intervención que acumula la mayor cantidad de publicaciones es el uso de amifostina parenteral (Ethyol®), un amino thiol capturador de radicales libres que se recomienda sólo para la prevención de la xerostomía asociada a la radioterapia aplicada a la cavidad oral, no para prevenir la mucositis, otras medidas con resultados positivos fueron, las enzimas hidrolíticas por vía oral, crio terapia oral con hielo se recomienda en colutorios de 20-30 minutos previo a tratamientos con bolos de 5-FU, edatrexato y a uso de dosis altas de melphalan , las terapias con láser de baja energía son reseñadas como promisorias, pero complicadas por el costo de los equipos y la necesidad de contar con personal especializado y diferentes

combinaciones de hierbas tradicionales chinas.⁵⁸ Los mismos autores llevaron a cabo una segunda revisión sistemática de estudios de tratamiento en el año 2007, en el que detectaron 26 trabajos susceptibles de analizar con 1.353 pacientes, 15 de estos eran propiamente sobre tratamiento y 12 sobre analgesia. ⁵⁸ Se identificó que 4 intervenciones tenían un estudio con resultados positivos, todos con riesgo moderado o alto de sesgo: 1) colutorios con alopurinol; 2) inyecciones subcutáneas de factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); 3) inyecciones intramusculares de extracto de placenta humana y 4) inmunoglobulinas polivalentes intramusculares. De ellos sólo el alopurinol fue capaz de erradicar la mucositis (300 mg disueltos en agua o solución salina isotónica o un preparado comercial al efecto). Los demás la disminuían parcialmente.⁵⁸

Los trabajos de analgesia demuestran que la técnica de analgesia controlada por el paciente (ACP) logra similares niveles de alivio que la infusión continua de opioides, pero con menores dosis totales. No se incluyeron en este trabajo algunas investigaciones recientes sobre uso tópico de morfina que tienen resultados promisorios (por ejemplo, colutorios de 30 mg en 15 ce de agua, 6 veces al día)⁵⁸

2.7 Infecciones oportunistas

Se refiere a cualquier infección producida por algún microorganismo que habitualmente no reúne las características necesarias para producir la infección (para ser considerado patógeno) a no ser que la persona tenga alteraciones que lo predispongan a ella.

Es decir, aquella que se da cuando la persona tiene una enfermedad subyacente o factor que de pie a otras enfermedades.

Las que los produce son habitualmente microorganismos comensales que no provocan infección, tienen que haber factores predisponentes o ambientales.⁵⁹

2.7.1 Infección por candidiasis

La *Candida albicans* es un hongo que se encuentra presente en la cavidad bucal de la mayoría de los individuos y en condiciones normales co-existe con otros microorganismos sin causar enfermedad, pero cuando en la cavidad bucal del individuo se presentan cambios hay mayor probabilidad de que este hongo se desarrolle. Estos cambios pueden ser inmunosupresión, hipo salivación, daño al tejido y desequilibrio en la flora bucal, todos estos cambios se deben al uso de algunas drogas, antibióticos, por enfermedad o tratamientos con quimioterapia o radioterapia.⁶⁰

La prevalencia oscila de un 21 a 40% en pacientes con tratamiento de quimioterapia. La candidiasis bucal puede presentarse en las variedades pseudomembranosa y eritematosa la candidiasis pseudomembranosa, se presenta en forma de grumos o placas blanco amarillentas aterciopeladas, que se desprenden fácilmente con el raspado de la mucosa, dejando una zona eritematosa, estas lesiones se presentan principalmente en mucosa yugal, orofaringe y los bordes laterales de la lengua.⁶⁰

La candidiasis eritematosa, se presenta como un área inflamada y roja, asociada con una sensación de ardor principalmente en el dorso de la lengua y el paladar, como consecuencia puede llegar a producir la despapilización lingual, haciendo que

la lengua se vea lisa y provocando pérdida del gusto.⁶⁰ El diagnóstico de ambas se realiza clínicamente al observar los signos y síntomas de las lesiones y este se confirma a través de frotis citológico tenido con la técnica de PAS (ácido periódico de Schiff) que muestre la presencia de hifas del hongo, así como a través la respuesta al tratamiento antimicótico.⁶⁰ Es recomendable el uso de nistatina en casos leves, en casos moderados, se recomienda el uso de miconazol, los cuales han tenido buenos resultados en pacientes con tratamiento de quimioterapia.⁶⁰

2.7.2 Infección por Virus del Herpes Simple (VHS-1)

El virus del herpes simple tipo 1(VHS-1) usualmente está asociado con las infecciones de los labios, boca y cara, es el más común y la mayoría de las personas lo desarrollan en la niñez. Con frecuencia causa lesiones dentro de la boca (herpes febril) y se transmite por contacto directo con la saliva infectada. Hasta el 90% de las personas desarrollan anticuerpos contra el VHS-1 en la adultez.^{56, 57}

Este virus puede permanecer inactivo indefinidamente y reactivarse durante periodos de estrés, fiebre, trauma o en pacientes inmunosuprimidos. En pacientes con quimioterapia se ha reportado una frecuencia de infección por VHS-1 que va del 21 al 50%.^{56, 57} El VHS-1 suele presentarse con síntomas prodrómicos, como parestesia, dolor, sensación de ardor en el lugar de la reactivación que duran aproximadamente 6 horas. Las lesiones se presentan como maculas de color rojo que entre 72 y 96 horas llegan a vesículas y posteriormente se ulceran; estas úlceras son superficiales con bordes eritematosos no indurados cubiertos con una membrana amarillenta muy dolorosa.

Estas lesiones suelen aparecer en labios, se curan de 1-10 días a partir del inicio de los síntomas.^{61, 62} Las lesiones intrabucales causadas por el VHS-1 se presentan como vesículas, úlceras en forma de racimos, con bordes eritematosos, cubiertas por una pseudomembrana con membrana fibrinógeno muy dolorosa, localizadas en mucosa queratinizada, paladar duro, encía y dorso de lengua, son raros en pacientes sanos.^{54, 62} En pacientes inmunosuprimidos la reincidencia es muy agresiva y suele ser más extensa y la recuperación o curación es lenta.^{64, 65}

Los pacientes que experimentan estos signos síntomas, son pacientes que reciben quimioterapia antes del trasplante de medula o aquellas que reciben tratamiento inmunosupresor para no rechazar un injerto después del trasplante.^{63,64} El diagnóstico se basa en la historia clínica, observación clínica, signos síntomas y se confirmara con un frotis citológico teñido con Papanicolaou, que demuestre la presencia de células con inclusiones virales.⁶⁶ En pacientes inmunosuprimidos se recomienda el uso de aciclovir sistémico oral de 400- 800mg 3 veces al día por 10 días o valaciclovir sistémico oral de 500-1000mg 2 veces al día por 10 días.⁶²

3. REFERENCIAS

1. Van Dongen JM, Adraansen HJ. Immunobiology of leukemia in: Henderson ES, Lister TA, Greaves MF, eds. Leukemia. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.p.83-130.
2. Lichtman MA, Liesveld JL. Leucemia mielogena aguda en Hematología. 6ª ed. Madrid: Marban Libros, 2005:1047-1083
3. McKenna Sj. Leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89:137-9.
4. Samuel J. McKenna D. Leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.2000; 89:137-9
5. Crespo, SE. Epidemiología de las leucemias agudas. Revista de Hematología 2010; 11 Suppl 1:37-39
6. Gómez L, Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematoológicas. Cancerología.2007; 2:109-120
7. Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leukemia. Clin Lab Med 2000;20(1):17-28, vii
8. The World Health Organization (WHO). Classification of the myeloid neoplasm. Blood 2002; 100:2292-2302
9. Orfao A, Ciudad J, González M, López A, del Mar Abad M, Paz Bouza JI, Cruz JJ, Gómez Alonso A, San Miguel JF. Flow cytometry in the diagnosis of cancer. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1995; 221:145-52.
10. Van den Ancker W, Terwijn M, Westers TM, Merle PA, van Beckhoven E, Dräger AM, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. Acute leukemias of ambiguous lineage: diagnostic consequences of the WHO2008 classification. Leukemia. 2010 Jul; 24(7):1392-6. Epub 2010 May 20.
11. Greer JP, Foerster J, Wintrobe. Clinical Hematology Philadelphia. Lippincott-Williams Wilkins 2004: 2063-2074.
12. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. Carcinogenesis. 2000 Mar; 21(3):405-26.
13. Luengo c. Oqueteau, M: Leucemias Agudas, temas de Medicina Interna. Julio 2001
14. Stone R. Acute myeloid leukemia. Hematology 2004; 98:117-122.
15. Pui CH, Relling M, Downing J. Acute Lymphoblastic leukemia. NEJM 2004; 350:1535-48.
16. Betz BL, Hess JL. Acute myeloid leukemia diagnosis in the 21st century. Arch Pathol Lab Med 2010; 134:1427-1433.
17. De Greef GE, van Putten WL, Boogaerts M, Huijgens PC, Verdonck LF, Vellenga E, Theobald M, Jacky E, Löwenberg B; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Co-

operative Group HOVON; Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. Criteria for defining a complete remission in acute myeloid leukemia revisited. *Blood*. 2005 Jan;128(2):184-91.

18. Rowe JM, Tallman MS. Intensifying induction therapy in acute myeloid leukemia has a new standard of care emerged? *Blood*. 1997 Sep 15;90(6):2121-6.

19. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, Raffoux E, de Botton S, Pautas C, Reman O, Bourhis JH, Fenaux P, Castaigne S, Michallet M, Preudhomme C, de Revel T, Bordessoule D, Dombret H. Post remission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 2007 Jun 15;109(12):5129-35. Cervera E, et al. Clínicas oncológicas de Iberoamérica: Hematología. Desa 2009.

20. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E 3rd. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6; 331(14):896-903.

21. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf SV, Scheid C, Holtick U, Greinix H, Keil F, Schneider B, Sandherr M, Bug G, Tischer J, Ledderose G, Hallek M, Hiddemann W, Kolb HJ. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006 Aug 1; 108(3):1092-9. Epub 2006 Mar 21

22. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med*. 1995 Jan 26; 332(4):217-23.

23. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1038-42. Erratum in: *N Engl J Med* 2001 Jul 19;345(3):232.

24. Slapak CA, Kufe DW. Principios del tratamiento del cáncer. En: Harrison-Principios de Medicina Interna. Vol. I, 14ª ed. Madrid. Mc Graw-Hill Interamericana de España-SAU, 1998:596-11.

25. Eisen D, Esell J, Broun ER. Oral cavity complications of bone marrow transplantation. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1997; 16:265-72.

26. Ricci VL, Cruvinel ST, Marchini OT, Thiemy SV *et al.* Radiation therapy and chemotherapy induced oral mucositis. *Rev. Bras Otorrinolaringol* 2007;73(4):562-86

27. Watters AI, Epstein JB, Aguinik M. Oral complication of targeted cancer therapies. A narrative literature review. *Oral Oncol* 2011; 47:441-448.
28. Ramírez AV, Esquide PL, Mohar A, Reynoso GE *et al.* Chemotherapy-associated Oral Mucosal Lesions in Patients with Leukemia or Lymphoma. *Oral Oncol, Eur J Cancer* 1996;32:322-327
29. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis* 2011; 17:550-59.
30. Öhrn KE, Wahlin YB, Sjoden PO. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Support Care Cancer* 2001; 9:247-257.
31. Ramírez AV, Anaya SG, Crespo SE, Irigoyen CE *et al.* Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2010; 18:639-646.
32. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr; 15(2):123-9.
33. Scully C, Epstein J, Sonis. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy: part 1, pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck.* 2003 Dec; 25(12):1057-70.
34. Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med.* 1975 Jul 10; 293(2):80-3.
35. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodiceci P, Juan G, Ehleiter D, Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C, Kolesnick R. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science.* 2001 Jul 13;293(5528):2937.
36. Stefanelli C, Tantini B, Fattori M, Stanic' I, Pignatti C, Clo C, Guarnieri C, Caldarera CM, Mackintosh CA, Pegg AE, Flamigni F. Caspase activation in etoposide-treated fibroblasts is correlated to ERK phosphorylation and both events are blocked by polyamine depletion. *FEBS Lett.* 2002 Sep 11; 527(1-3):223-28.
37. Sonis, Stephen T, "Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities". *J Support Oncol* 2007; 5: 3-11
38. Sonis, ST. Mucositis as a biological process: A new hypothesis for the development of chemotherapy-induced somatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34:39-43.
39. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev. Cancer* 2004; 4:277-284.
40. Hall PD, Benko H, Hogan KR, Stuart RK. The influence of serum tumor necrosis factor- α and interleukin-6 concentrations on nonhematologic toxicity and hematologic recovery in patients with acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol* 1995; 23:1256-1260.
41. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2003 Apr;11(4):207-25. Epub 2002 Nov 23. Review

- 42.** Sonis S, Haddad R, Posner M, Watkins B, Fey E, Morgan TV, Mookanamparambil L, Ramoni M. Gene expression changes in peripheral blood cells provide insight into the biological mechanisms associated with regimen-related toxicities in patients being treated for head and neck cancers. *Oral Oncol.* 2007 Mar; 43(3):289-300. Andrieu-Abadie N, Levade T. Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis. *Biochim Biophys Acta.* 2002 Dec 30; 1585(2-3):126-34.
- 43.-**Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003 Feb;39(2):91-100.
- 44.-**Logan RM. Advances in understanding of toxicities of treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2009 Oct;45(10):844-8. Epub 2009 May 20.
- 45.-** Al-Dasooqi N, Gibson RJ, Bowen JM, Keefe DM. Matrix metalloproteinases: key regulators in the pathogenesis of chemotherapy-induced mucositis. *Cáncer Chemother Pharmacol.* 2009; 64(1):1-9.
- 46.-**Ramírez AV, Anaya SG, Crespo SE, Irigoyen CE *et al.* Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cáncer* 2010; 18:639-646.
- 47.-**Sabater-Recolons MM, López-López J, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Chimenos-Küstner E, Conde-Vidal JM. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11: E497-502. *Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-6946*
- 48.-**Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH, Mulagha MT *et al.* Validation of a new scoring system for the assesment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cáncer* 1999; 85: 2103-13
- 49.** Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assesment scale for the rating of oral mucosal changes associated with marrow transplantation. *Cáncer* 1992; 69: 2469-77.
- 50.** Wardley AM, Scarffe JH. Role of granulocyte-macrophage colonystimulating factor in chemoradiotherapy- induced oral mucositis. *J Clin Oncol* 1996; 14:1741-4.
- 51.** López GM, Valoración clínica del estado dental y periodontal en un grupo de pacientes oncológicos previo inicio de la quimioterapia 2006
- 52.** Ramírez-Amador V, Zambrano JG, Anaya-Saavedra G, Zentella-Dehesa A, Irigoyen-Camacho E, Meráz-Cruz N, Ponce de León-Rosales S. TNF as marker of oral candidiasis, HSV infection, and mucositis onset during chemotherapy in leukemia patients. *Oral Dis.* 2017 Oct;23(7): 941-948.doi: 10.1111/odi.12677. Aceptado 5 de abril 2017. Impact Factor: 2.427. ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2014: 17/88 (Dentistry Oral Surgery & Medicine). Online ISSN:1601-0825
- 53.** Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Labardini-Méndez J, Ponce de León-Rosales S. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial evaluating doxycycline effects on oral mucositis. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Apr;43(2):202-208. doi: 10.1111/jcpt.12633. Epub 2017 Sep. 25. Aceptado 7 de septiembre, 2017. Online ISSN: 1365-2710. ISI Journal Citation Reports © Ranking: 2016: 188/257

- 54.** Schubert MM. Oral manifestations of viral infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Dent.* 1991 Aug;1(4):384-97.
- 55.** Djuric M, Pavlica D, Jankovic L, Milasin J, Jovanovich T. Presence of herpes simplex virus on the oral mucosa in patients undergoing chemotherapy. *Scott Med J.* 2007 Feb; 52(1):28-31
- 56.** Chen YK, Hou HA, Chow JM, Chen YC, Hsueh PR, Tien HF. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Jun; 30(6):753-9. Epub 2011 Jan 12.
- 57.** Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* 2008 Jan; 52(1):61-77, viii.
- 58.** Ruiz Esquide, Gonzalo; Nervi, Bruno; Vargas, Alex y Maiz, Alberto. Tratamiento y prevención de la mucositis oral asociada al tratamiento del cáncer. *Rev. méd. Chile* [online]. 2011, vol.139, n.3, pp. 373-381. ISSN 0034-9887.
- 59.** Leire, Iratxe, Nerea. *Microbiología*
- 60.** Sakashita S, Takayama K, Nishioka K, Katoh T. Taste disorders in healthy "carriers" and "non-carriers" of *Candida albicans* and in patients with candidosis of the tongue. *J Dermatol.* 2004 Nov;31(11):890-7.
- 61.** Smith JS, Robinson NJ. Age-specific prevalence of infection with herpes simplex virus types 2 and 1: a global review. *J Infect Dis.* 2002 Oct. 15; 186 Suppl 1: S3-28
- 62.** Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Oct;86(4):432-7.
- 63.** Silverman S Jr, Migliorati CA, Lozada-Nur F, Greenspan D, Conant MA. Oral findings in people with or at high risk for AIDS: a study of 375 homosexual males. *J Am Dent Assoc.* 1986 Feb; 112(2):187-92.
- 64.** Siegel MA. Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections. *J Am Dent Assoc.* 2002 Sep; 133(9):1245-9.
- 65.** Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck.* 2004 Jan; 26(1):77-84.
- 66.** Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello A; Salivary Gland hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer.* 2010 Aug;18(8):1039-60. Epub 2010 Mar 17.

67. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using oral Schrimre's test. J Oral Pathol Med 2006; 35:244-248

4. DESCRIPCION DE LA PLAZA DE SERVICIO SOCIAL

El Instituto Nacional de Cancerología se encuentra ubicado en, Av. San Fernando 22, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, CDMX. Este es un hospital público, en el que se atienden a pacientes con cáncer. Se desarrolló un proyecto que estaba a cargo de la Dra. Velia Ramírez y la Dra. Gabriela Anaya, el objetivo de este proyecto era conocer si un medicamento podía ayudar al paciente con leucemia a prevenir la presencia de mucositis bucal.

Mi función era revisar los ingresos de todos los días, verificar si el paciente ya había sido diagnosticado, en caso de que así lo fuera ver que tipo de leucemia tenía, presentarme con él y su familiar y pedirles que, si querían contribuir con el estudio, les explicaba que debían tomar un medicamento, el cual se los proporcionaríamos y que cada tercer día estaríamos pasando a revisar su boca. Cada cierto tiempo tenía que ir a la Universidad para vaciar los datos obtenidos de cada paciente en una base de datos.

5.CONCLUSION

Mi experiencia en el servicio social de patología fue buena, aprendí temas de patología que desconocía y ese era uno de mis principales objetivos al pedir una plaza en este servicio. De inicio no quería ir al INCAN, me resistía por el tiempo que debía dedicarle. Una vez dentro, de inicio sufrí, no precisamente por los compañeros o por lo que debía hacer, si no porque veía sufrir y padecer a muchas personas, y

eso me hacía sentir triste. Tenía que ver a cada paciente por 3 semanas y esas 3 semanas para el paciente eran las más difíciles, me tocaba ver cuando tenía mucha fiebre, dolor, vomito, algún tipo de lesión en su cuerpo, caída de cabello, también tuve que saber de muchos que no lograron salir adelante y otros cuantos siguen de pie con remisión y que en su mente solo es un mal recuerdo.

En muchas ocasiones, me pregunté ¿Por qué debía estar ahí? después entendí que todo tiene un propósito o un ¿para qué? A veces no se trataba solo de captar a los pacientes para el estudio, si no también de escucharlos, hacerles compañía cuando estaban solos, de platicar de otras cosas que no fuera la enfermedad por la que estaban pasando, leerles algún versículo de la biblia, decirles que tuvieran Fe, esa fe que sobrepasa todo entendimiento. Para mí no solo fue hacer un servicio social odontológico, si no también hacer un servicio espiritual.