



Lesiones bucales en pacientes adultos con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción.

Que para obtener el grado de Maestro en Patología y Medicina Bucal

P R E S E N T A

JUAN JOSÉ MARTÍNEZ COLÍN

COMITÉ TUTORIAL:

Co- Directora: Dra. Velia Aydée Ramírez Amador

Co- Directora: Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra

Asesor: Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Diciembre 2011.

“La Especialización y Maestría en Medicina y Patología Bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Padrón de Posgrados de Excelencia del CONACyT y además cuenta con apoyo del mismo Consejo, con el convenio PFP-20-93”.

Miembros del Jurado

Dra. Estela de la Rosa García.

PRESIDENTE

Dra. Martha Beatriz González Guevara.

SECRETARIA

Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen

VOCAL

Resumen

Las terapias utilizadas contra el cáncer frecuentemente causan efectos adversos graves en la cavidad bucal, entre las que se encuentran manifestaciones bucales como la mucositis bucal (MB), lesiones asociadas a herpes simple intrabucal y candidosis bucal. Con base en lo anterior, resulta importante conocer la frecuencia y características clínicas de las manifestaciones bucales en pacientes que reciben quimioterapia de inducción en un centro de referencia para cáncer de la ciudad de México.

En el presente estudio se plantea establecer la prevalencia de lesiones bucales (LB) en pacientes con leucemia aguda (LA) que reciben quimioterapia de inducción (QTI). Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y observacional que se llevó a cabo en pacientes adultos con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción durante el periodo de febrero del 2010 a mayo 2011 en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México (INCan)

Las características clínicas basales consideradas (datos demográficos, medicamentos asociados a xerostomía, esquema de quimioterapia, fórmula sanguínea, presencia y duración de neutropenia y fiebre) se obtuvieron del expediente clínico. Así mismo, se indagó sobre el uso de tabaco y alcohol, prótesis bucal, índice de higiene bucal, y medición de flujo salival. En el presente trabajo no se encontró ninguna diferencia entre el régimen quimioterapéutico o el tipo de leucemia y la presencia de manifestaciones bucales; no se encontró asociación entre la presencia de manifestaciones bucales y la edad, la higiene bucal, el flujo salival, o el consumo de tabaco y/o alcohol, similar a lo mencionado en estudios previos

ÍNDICE

1	Antecedentes	10
1.1	Leucemias	10
1.1.1	Epidemiología de las leucemia	10
1.1.2	Etiología de la Leucemia	10
1.1.3	Clasificación de la Leucemia	11
1.1.4	Tratamiento de la leucemia	12
1.2	Lesiones bucales en pacientes con quimioterapia	15
1.2.1	Mucositis bucal	15
1.2.1.1	Epidemiología de la MB	15
1.2.1.2	Patogénesis de la MB	16
1.2.1.3	Factores de riesgo para el desarrollo de la MB	19
1.2.1.4	Características clínicas de la MB	21
1.2.1.5	Evaluación de la MB	22
1.2.1.6	Manejo de la MB	23
1.2.2	Candidosis bucal	24
1.2.2.1	Epidemiología de la CB	24
1.2.2.2	Etiología de la CB	25
1.2.2.3	Características clínicas de la CB	25
1.2.2.4	Diagnóstico de la CB	25
1.2.2.5	Tratamiento de la CB	26
1.2.3	Infección por Virus Herpes Simple (VHS-1)	26
1.2.3.1	Epidemiología del VHS-1	26
1.2.3.2	Etiología del VHS-1	26

1.2.3.3	Características clínicas del VHS-1	27
1.2.3.4	Diagnóstico del VHS-1	28
1.2.3.5	Tratamiento del VHS-1	28
1.2.4	Otras manifestaciones bucales	28
2	Planteamiento del problema	29
3	Objetivo general	30
3.1	Objetivos particulares	30
4	Método	31
4.1	Diseño del estudio	31
4.2	Procedimientos clínicos	31
4.3	Criterios de inclusión	33
4.4	Criterios de exclusión	33
5	Análisis estadístico	33
6	Resultados	34
7	Discusión	56
8	Conclusiones	61
9	Referencias	63
10	Anexos	81

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1	Características demográficas de 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción	40
Cuadro 2	Características clínicas de 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción	41
Cuadro 3	Características clínicas bucales asociadas a quimioterapia de 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción	42
Cuadro 4	Manifestaciones bucales en 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción durante el seguimiento	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Medición de neutrófilos en 22 pacientes con LA bajo quimioterapia de inducción, seguimiento durante 21 días	45
Figura 2	Mediana de flujo salival (IC al 95%), en 22 pacientes con LA	45
Figura 3	Candidosis bucal, variedad eritematosa, localizada en la superficie dorsal de la lengua.	46
Figura 4	Mediana de flujo salival en 4 pacientes con CB	47
Figura 5	Flujo salival en pacientes con CB ,momento de desarrollo de CB	47
Figura 6	Mediana de neutrófilos en pacientes con CB	48
Figura 7	Neutrófilos en pacientes con CB, momento de desarrollo de CB	48
Figura 8	Lesiones por VHS-1	49
Figura 9	Mediana de flujo salival en 4 pacientes con VHS-1	50
Figura 10	Flujo salival en pacientes con VHS-1 ,momento de desarrollo de VHS-1	50
Figura 11	Mediana de neutrófilos en pacientes con VHS-1	51
Figura 12	Neutrófilos en pacientes con VHS-1 ,momento de desarrollo de VHS-1	51
Figura 13	Flujo salival en la paciente de MB	52
Figura 14	Neutrófilos en la paciente de MB, durante el seguimiento.	52
Figura 15	Paciente con MB visita 6	53
Figura 16	Paciente con MB visita 7	54
Figura 17	Paciente con MB visita 8	55

Antecedentes.

1.1 Leucemia.

1.1.1 Epidemiología de la leucemia.

La importancia de las enfermedades hematooncológicas radica en que algunas de ellas presentan elevada incidencia y mortalidad en la población infantil o adulta joven.¹ La leucemia aguda, es una neoplasia maligna de origen hematológico caracterizada por un bloqueo en la diferenciación de la célula progenitora hematopoyética, usualmente se presenta con la insuficiencia de la médula ósea y asociada a anemia, infección y sangrado;²⁻⁴ 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 años.⁴⁻⁶ En México, la leucemia ocupó el segundo lugar en mortalidad por neoplasias malignas en niños de 5 a 14 años de edad, con una tasa de 2.71 por 100,000 habitantes.¹

1.1.2 Etiología de la leucemia.

La etiología de las leucemias es hasta nuestros días desconocida. Existen estudios epidemiológicos que han sugerido diversos factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia maligna; entre los que se mencionan factores genéticos (síndrome de Down, ataxia telangiectasia, síndrome de Kosmann, anemia de Fanconi, etc), factores ambientales (ocupación, exposiciones físicas y químicas a benceno, plaguicidas, herbicidas, exposición a campos electromagnéticos, exposición a radiación, dieta, consumo de alcohol y tabaco, etc), así como la presencia de virus como el virus linfotrópico T Humanos (HTLV) que se asocia a la leucemia gracias a estudios del ADN y ARN de virus que proporcionaron las bases de los

conceptos actuales de la biología del cáncer, así como el reconocer la etiología de algunos cánceres humanos.⁶⁻¹⁰

1.1.3 Clasificación de las leucemias.

En el 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una nueva clasificación de las leucemias basada en características morfológicas, histoquímicas y factores moleculares y genéticos. Con base en la combinación de estos criterios las leucemias son clasificadas en agudas o crónicas.¹¹⁻¹³

La leucemia aguda se subdivide de acuerdo con el tipo celular que predomina, si el defecto se originó y expresa en la línea de diferenciación mieloide, la leucemia se llamará leucemia aguda mieloblástica (LAM), si la anomalía surgió y se expresa en la línea de diferenciación linfoide, leucemia aguda linfoblástica (LAL); si la anomalía presenta características de LAM o LAL se denomina leucemia híbrida (LH).¹¹⁻¹⁴

Signos y síntomas de la leucemia aguda. La leucemia aguda usualmente se presenta con la insuficiencia de la médula ósea y asociada a anemia, infección y sangrado. Sus síntomas son similares a la gripe con dolor de huesos, articulaciones, o ambos; dentro de los signos pueden presentarse petequias en la piel y en la parte posterior del paladar así como gingivorragia, esto como resultado de la trombocitopenia ocasionada por la disminución de la producción de plaquetas o producción de plaquetas anómalas.¹⁵

Por otro lado, la leucemia crónica se caracteriza por una proliferación descontrolada de leucocitos de apariencia madura; constituye del 7 al 20% de todos los casos de leucemia, con una incidencia a escala mundial de 2 casos por 100 000 habitantes. La leucemia crónica puede

evolucionar a través de tres fases: crónica, acelerada y blástica, cada una con su correspondiente aumento del conteo de blastos leucémicos y gravedad clínica.¹⁶

La fase crónica dura aproximadamente cuatro años sin tratamiento y un poco más de seis años con tratamiento; la fase acelerada tiene una duración de tres a cuatro meses y precede a la fase aguda, también llamada crisis blástica o fase final del padecimiento que tiene una duración de tres a seis meses y prácticamente no responde a medida terapéutica alguna.¹⁷

1.1.4 Tratamiento de las leucemias.

El objetivo inicial del tratamiento de las leucemias agudas es inducción a la remisión y prevenir la recurrencia, así como la restauración rápida de la hematopoyesis sin datos de enfermedad maligna. Se considera remisión completa al obtener: conteo plaquetario mayor de 100 000 cel/ul, neutrófilos totales mayores de 1000 cel/ul, celularidad normal de la médula ósea, menos de 5% de blastos y desaparición de tipo leucémico o anormalidad citogenética (y en su caso molecular). Se considera remisión parcial el regreso a cifras normales de la biometría hemática y en médula ósea 5 a 25 % de los blastos.¹⁸

Para la inducción a la remisión de las LAM, el tratamiento de elección 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 antracíclico 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.¹⁹ Con este esquema, se obtiene una remisión completa en 60 a 70% de los casos en pacientes menores de 60 años de edad, y 40 a 50% en mayores de edad.²⁰ En pacientes con LAM del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) las remisiones completas son del 70%.²¹

Tratamiento post-remisión (consolidación). El tratamiento estándar en pacientes menores de 60 años de vida se basa en el uso de dosis altas de citarabina, 3 g/m² cada 12 hrs los días 1, 3 y 5 por cuatro ciclos. En las LAM que cuentan con citogenética favorable se ha observado una tasa de remisión completa hasta del 85% y con tratamiento intensivo postremisión, la supervivencia global a 5 años puede superar el 50%.²²

Por otro lado en las LAM con riesgo citogenético intermedio si se cuenta con un donador familiar de antígeno leucocitario humano (HLA) compatible, se recomienda el trasplante alogénico para pacientes menores de 65 años de edad. Los sujetos que no cumplen estos criterios deben recibir quimioterapia postremisión con dosis altas de citarabina, similar al grupo citogenético favorable.²³

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. En 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 86 a 91%.²⁴

Las LAM en recurrencia temprana (menos de 6 meses) considerando la edad y el estado funcional del paciente, se ha considerado el uso de medidas de apoyo y esquemas con

gemtuzumab ozogamicina, fludarabina (flag) y fludarabina-citarabina-etopósido (ADE), ifosfamida-carboplatino-etopósido (ICE), logrando remisiones completas de 40 a 60% seguidas de trasplante alogénico o alogénico de cordón umbilical.²⁵

Diversos estudios han informado la efectividad de tratamientos dirigidos a blancos moleculares como, los inhibidores del FLT3 (midostaurina) y de nucleósidos como decitabina, azacitidina, clofarabina, así como el tratamiento epigenético con vorinostat, con resultados prometedores.²⁶

El 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 corticoesteroides, 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.²⁷

En tratamiento de la leucemia crónica se evalúa la respuesta hematológica, citogenética y molecular del paciente, con el objeto de vigilar la enfermedad y establecer criterios que predigan la reacción a largo plazo o curación. Actualmente se utiliza al mesilato de imatinib

quien actúa en competencia con el trifosfato de adenosina (ATP), de esta manera previene la transmisión de señales cruciales en la patogénesis de la leucemia crónica.²⁸

1.2 Lesiones bucales en pacientes bajo quimioterapia.

Las complicaciones relacionadas con la quimioterapia, frecuentemente afectan la cavidad bucal, lo que trae como consecuencia condiciones como mucositis bucal (MB), candidosis bucal e infección por el virus del herpes simple tipo-1 (VHS-1). Otras manifestaciones bucales que se han mencionado en estos pacientes son la presencia de petequias, dolor y la disminución del flujo salival.²⁹⁻³¹

1.2.1 Mucositis Bucal.

La mucositis bucal (MB) es una de las complicaciones más frecuentes asociadas a la quimioterapia. Se presenta como lesiones en forma de eritema, atrofia, pseudomembrana y úlceras. Las lesiones de mucositis bucal frecuentemente son dolorosas y comprometen el estado nutricional así como la higiene bucal del paciente, lo que se traduce en un mayor riesgo de infección sistémica y local. Como consecuencia de la mucositis se realizan 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}

1.2.1.1 Epidemiología.

A nivel mundial la incidencia de MB es variable; en pacientes que reciben esquemas de quimioterapia se desarrolla con una frecuencia que va del 22 al 75%.³⁴⁻³⁶ y hasta un 100 % en

pacientes que reciben quimio y radioterapia para cáncer del área de cabeza y cuello, pacientes que reciben trasplante de células madre y pacientes con leucemia aguda.^{37,38} En México se han reportado prevalencias de MB entre 39% y 41.4%, esta última obtenida de una cohorte de 29 pacientes mayores de 15 años con leucemia aguda y bajo Qx de inducción, quienes fueron seguidos de marzo de 2006 a octubre del 2007; los pacientes tuvieron una evaluación bucal donde se utilizó una de las escalas de valoración, la llamada escala de evaluación de la mucositis bucal (OMAS), así como el registro de dolor bucal y la dificultad para digerir por medio de una escala análoga visual (EAV), llevado a cabo en una visita basal y posteriormente tres veces por semana con 21 días de seguimiento. Además, semanalmente se midió el flujo salival. (Prueba de Schirmer)^{39,40}

1.2.1.2 Patogénesis de la mucositis.

En un inicio se pensaba que la MB era el resultado de la aplicación de agentes citotóxicos destinados a eliminar las células cancerosas las cuales se dividían rápidamente y que también afectaban a las células normales de rápida regeneración como las células basales del epitelio bucal. En estos casos el daño en el DNA de las células basales normales del epitelio ocasionaba un desequilibrio del mismo, el cual daba como resultado un adelgazamiento, atrofia y en algunos casos ulceración.⁴¹

En la actualidad ha surgido nueva evidencia que ha extendido el conocimiento de la patogénesis de la MB, existe evidencia morfológica a partir de microscopía electrónica que muestran un daño temprano en la submucosa antes de que cualquier signo clínico como

eritema o ulceración sea aparente, este daño ocurre en el tejido subepitelial donde la apoptosis de fibroblastos y células endoteliales comienza antes que las células epiteliales.^{42,43}

Estudios *in vitro* de agentes citotóxicos y terapia de radiación, soportan la hipótesis de que las células de la submucosa juegan un rol importante en la patogénesis de la mucositis. La rápida destrucción de los fibroblastos cultivados fue observada después de tratamiento con agentes citotóxicos resultando en apoptosis similar a estudios histológicos de la mucosa bucal después de la administración de quimioterapia.⁴⁴⁻⁴⁶

Actualmente se ha propuesto un modelo llamado contemporáneo,^{30,47} basado en estudios clínicos y experimentales el cual está formado por 5 etapas:

1. Fase Inicial o fase inflamatoria/vascular (respuesta temprana 0-2 días).

Inmediatamente después de la administración de quimio o radioterapia, se generan especies reactivas de oxígeno (ROS), que son radicales libres que causan daño al DNA en el epitelio y en la submucosa (vasos sanguíneos). Es una respuesta local mediada por citocinas: interleucina I (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), las que causan daño tisular directo así como dilatación vascular y otros efectos inflamatorios, que mejoran la distribución de las drogas citotóxicas a la mucosa. Las ROS estimulan a los factores de transcripción y se inicia una cascada de eventos.³⁰

2. Fase de transcripción (2-3 días).

Los factores de transcripción como el factor nuclear- κ B (NF- κ B) se activa, migra al núcleo y aumenta la expresión de aproximadamente 200 genes, que incluyen a aquéllos que resultan en la producción de citocinas pro-inflamatorias TNF- α , IL-1 β , interleucina 6 (IL-

6) y moléculas de adhesión, lo que conduce a daño tisular y apoptosis en el endotelio, fibroblastos, macrófagos y el epitelio. También se produce la activación de la vía ciclooxigenasa-2 (Cox-2) y la angiogénesis. Otras enzimas activadas incluyen a la esfingomielinasa y la ceramida sintasa que resultan en apoptosis del endotelio y fibroblastos. Subsecuentemente, los macrófagos se activan lo que lleva a la enzima metaloproteínasa a causar daño tisular directo o más producción de TNF- α .^{48,49}

3. Fase de amplificación (2-10 días).

Las citocinas 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.^{48,50}

4. Fase ulcerativa (10-15 días).

La apoptosis del epitelio excede a la actividad proliferativa, se produce ulceración del epitelio atrófico. Clínicamente y sintomáticamente esta fase es la más significativa, las úlceras que se encuentran en la MB son profundas, amplias y muy dolorosas. Ellas generalmente están cubiertas por una pseudomembrana compuesta por células muertas, fibrina, así como colonización de bacterias. Dicha colonización bacteriana estimula a las citocinas pro-inflamatorias TNF- α , IL-1 β , IL-6 y lleva a la infección sistémica. La consecuencia de la ulceración es una mayor amplificación de citocinas, inflamación y dolor, el paciente está en mayor riesgo para bacteremia y sepsis. Inicia neutropenia, la que llega a su nadir en los 14 días después de la terapia y 3-4 días después del máximo de mucositis. Esta etapa se caracteriza por dolor y pérdida de la función.⁴⁹

5. Fase de cicatrización (14-21 días).

En muchos casos las úlceras de la mucositis se resuelven espontáneamente después de dos o tres semanas de haberse completado el tratamiento. En esta fase Cox-2 expresada en fibroblastos y endotelio vascular, podrían jugar un roll en la reconstrucción de la submucosa, ya que esta es capas de potenciar la angiogénesis de esta fase. Moléculas de la matriz extracelular dirigen al epitelio contiguo a la úlcera a dividirse, migrar y diferenciarse en un nuevo epitelio.³⁰

1.2.1.3 Factores de riesgo para el desarrollo de MB.

El desarrollo de la mucositis bucal depende de factores relacionados a la terapia y a las características del paciente.⁵¹ En relación a la terapia empleada, podrían afectar la prevalencia y la severidad de la mucositis bucal e incluye el tipo de esquema citotóxicos así como las dosis. Por otro lado, dentro de los factores que han sido asociados al paciente se menciona la edad, índice de masa corporal, género, higiene oral deficiente, y alteraciones en la producción salival; en este último punto, diversos estudios concluyen que ningún cambio en la saliva es significativa en la etiología la mucositis bucal.^{52,53}

Por otro lado, la literatura también ha mencionado características relacionadas con el tumor, y la presencia de co-morbilidades (diabetes mellitus, enfermedad de Addison, alteración renal) como factores de riesgo para el desarrollo de la mucositis bucal,⁵² así como factores genéticos que se dice juegan un rol en el riesgo de toxicidad,⁵³ donde ciertos genes regulan la disponibilidad de metabolitos activos en la quimioterapia.^{54,55}

Drogas citotóxicas. El tipo de agente citotóxico, el régimen terapéutico, la duración del tratamiento y la intensidad de la dosis utilizada influyen en la frecuencia e intensidad de la

MB; el riesgo de desarrollar MB aumenta con el número de ciclos de quimioterapia y episodios previos de MB asociadas a la terapia. Diferentes drogas utilizadas en los esquemas de quimioterapia, se han relacionado con el desarrollo de mucositis bucal tales como: agentes alquilantes (busulfán, ciclofosfamida, tiotepa, melfalán), antraciclinas (daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina), antimetabolitos (arabinósido de citosina, 5-fluorouracilo (5-FU), hidroxiurea, metotrexate (MTX), citarabina), antibióticos (actinomicina D, bleomicina), taxanes (docetaxel, paclitaxel), vinca-alcaloides. (vinblastina, vincristina)^{34,36,56}

Los agentes citotóxicos más frecuentemente asociados con mucositis son los antimetabolitos que incluyen etopósido, como el 5-FU y MTX.^{57,58} Otros estudios han informado que el 73% de los pacientes con carcinoma de cabeza y cuello tratados con 5-FU y cisplatino, desarrollaron mucositis severa.⁵⁹ La frecuencia de mucositis asociada con 5-FU varía del 8 al 89% en cáncer colon-rectal, 15- 40% en cáncer gástrico, 4-74% en cáncer de cabeza y cuello y 4-82% en cáncer de mama.^{60,61}

Microflora bucal. Diversos estudios han evaluado el rol de los microorganismos en el desarrollo y curso de la MB; dichas investigaciones han concluido que mientras el curso de la MB podría ser influenciado por la microflora bucal, ninguno de los cambios son significativos en la etiología de la MB.⁶²

Edad y género. Los informes son poco consistentes, algunos autores han reportado que la MB se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes comparada con adultos.^{63,64} En contraste, otros mencionan que la severidad y prevalencia de MB se observa más en pacientes adultos.⁶⁵ Con relación al género, se ha reportado que el género femenino presenta un factor de riesgo independiente para el desarrollo de MB.^{66,62}

Factores genéticos. Los factores genéticos podrían jugar un rol determinante en el desarrollo de la MB, donde genes asociados al metabolismo de la quimioterapia presentan un riesgo para el desarrollo de esta.⁶² Por otra parte, se ha mencionado polimorfismos genéticos interactúan en la expresión de factores de transcripción, los cuales modifican la respuesta inflamatoria en la MB lo que podría explicar las diferencias individuales en la gravedad de la MB durante la fase ulcerativa.^{47,62,67}

1.2.1.4 Características clínicas de la mucositis.

La MB inicialmente se presenta como eritema de la mucosa que frecuentemente progresa a erosión y ulceración. El eritema se presenta aproximadamente entre los días 4 y 5 después de la infusión de quimioterapia; de 7 a 10 días después de la quimioterapia se desarrolla una úlcera, la que frecuentemente da como resultado dolor. Las lesiones se presentan en mucosa móvil así como en la superficie ventral y bordes laterales de la lengua. Las lesiones ocasionadas por la quimioterapia de inducción duran aproximadamente una semana y se resuelven espontáneamente durante los siguientes 21 días después de la infusión.⁶⁸⁻⁷⁰

Durante el curso clínico de la MB, en algunos casos podrían ser complicado su diagnóstico por la presencia infección local ocasionada por virus herpes simple (VHS-1) y *Candida albicans* (CB), particularmente en pacientes neutropénicos. Dado que un gran porcentaje de las lesiones de mucositis bucal son del tipo ulcerativo un diagnóstico diferencial común son las lesiones ocasionadas por el VHS-1. La frecuencia de infección por VHS-1 en pacientes con quimioterapia varía del 21 al 87.5%.⁷¹⁻⁷³ Típicamente 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 la lengua.⁷¹ Además la reactivación de VHS-

1 es un activador del NF-kB, por lo que podría agravar condiciones de lesiones MB ejerciendo su efecto sobre las células epiteliales de la mucosa y dirigiéndose a la formación de vesículas intraepiteliales.^{71,74}

Otro diagnóstico diferencial que es importante tener presente durante el curso clínico de la MB es la presencia de CB, la cual clínicamente se observa como lesiones que se caracterizan por presentar eritema, pseudomembrana o placas hiperplásicas pero que en algunas ocasiones pueden presentarse lesiones ulceradas.⁷¹

1.2.1.5 Evaluación de la MB.

Una amplia variedad de escalas han sido utilizadas para evaluar la extensión y severidad de la MB en la práctica clínica,⁷⁵ de estas la escala de valoración de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la del Instituto Nacional de Cáncer (INC) en Estados Unidos, son las más utilizadas.⁷⁶

Un nuevo sistema para la valoración de la MB, es la llamada escala de valoración de la MB (OMAS), que es utilizado con facilidad, es reproducible, ha demostrado ser un diseño simple así como un mecanismo objetivo para la evaluación de esta, además de ser fácil de usar por los investigadores y tolerable por los pacientes. En este sistema, el examinador de manera objetiva evalúa la presencia de eritema, ulceración y/o pseudomembrana en nueve localizaciones de la mucosa bucal (mucosa labial y yugal, vientre y bordes laterales de lengua, piso de boca, y paladar blando y duro). La presencia de eritema se valora con una escala de 0 (no), no severa (1) y 2 (severa), la presencia de ulceración o pseudomembrana se cuantifica por el tamaño no (0) a 3 (> de 3 cm). Así mismo, el paciente brinda información relacionada con dolor y dificultad para deglutir y habilidad para comer. Utilizando una escala análoga se

medirá la percepción de dolor, y por medio de una escala categórica la capacidad para deglutir, en cada paciente.⁷⁷

1.2.1.6 Manejo de la mucositis bucal.

Se han establecido lineamientos para el manejo de la MB en el que se menciona un adecuado soporte nutricional, control del dolor, higiene oral, tratamiento de boca seca, manejo del sangrado bucal e intervenciones terapéuticas para la MB.^{75,78}

Control del Dolor. El primer síntoma de la MB es el dolor, este afecta significativamente la ingesta nutricional, el cuidado de la boca y la calidad de vida, por lo que el manejo del dolor durante la MB es fundamental. Se han mencionado diferentes estrategias para el control del dolor, dentro de estas se han empleado enjuagues bucales de solución salina, enjuagues que contienen anestésico tópico (lidocaína al 2%), la lidocaína podría ser mezclada en proporciones iguales con un agente para cubrir como caolín-peptina, así como cubos de hilo. Además del uso de agentes tópicos muchos pacientes con MB severa requieren analgésicos sistémicos, frecuentemente se incluyen opioides para el satisfactorio control del dolor. En los casos de MB en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas se recomienda el uso de morfina.⁷⁹

En el manejo de la higiene bucal de pacientes MB se recomiendan el cepillado de los dientes así como uso de hilo dental.⁸⁰ Se ha examinado el rol de los enjuagues con clorhexidina en los pacientes con MB, donde no se ha observado eficacia significativa en la reducción de la severidad de esta.⁷⁹ Los lineamientos para el manejo de la mucositis no recomiendan el uso de antimicrobianos o de aciclovir para la prevención de la MB; sin embargo, medicamentos como

el aciclovir o valaciclovir han sido utilizados para la profilaxis y tratamiento de las lesiones causadas por VHS en estos pacientes.⁸¹

Flujo salival. Para el manejo de la resequeza bucal se ha recomendado tomar sorbos de agua, masticar goma de mascar sin azúcar para estimular el flujo salival, utilizar sustitutos de saliva artificial así como el uso de agentes colinérgicos si es necesario.⁷⁵

Intervenciones terapéuticas. Diversas estrategias han sido empleadas para el manejo de la MB; son pocos los estudios basados en ensayos clínicos controlados considerados como estrategias basadas en evidencia para el tratamiento de la MB por lo que actualmente las recomendaciones para el manejo de esta se limita por un lado al uso de crioterapia, es decir, el uso de cubos de hielo o agua helada antes, durante y después de la infusión de agentes mucotóxicos; sin embargo, su utilidad es limitada a agentes mucotóxicos como 5-fluorouracil y dosis altas de melfalán⁷⁸; por otro lado, el uso de palifermin (Kepivancer®), un factor de crecimiento de queratinocitos humanos recombinante, el cual mostró éxito en la prevención de mucositis inducida por quimioterapia en individuos sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; sin embargo, su alto costo es una limitante para su uso, por lo que su administración se ha recomendado en pacientes con mayor riesgo de desarrollar mucositis severa.⁸²⁻⁸⁴

1.2.2 Candidosis Bucal.

1.2.2.1 Epidemiología.

Candidosis bucal (CB) es un habitante común en la cavidad bucal en gran parte de la población, donde en condiciones normales co-existen con otros organismos de la boca y no causan enfermedad. Sin embargo, cambios en el ambiente bucal puede incrementar el riesgo

de desarrollar una infección por esta. En pacientes que reciben quimioterapia se ha observado una prevalencia que va del 21 al 40%.^{73,85-87}

1.2.2.2 Etiología.

En condiciones normales CB co-existen con otros organismos de la boca y no causan enfermedad. Sin embargo, cambios en el ambiente bucal puede provocar una infección. Dichos cambios incluyen inmunosupresión (inducida por drogas o enfermedad), desequilibrio en la flora bucal (secundario al uso de antibióticos), hiposalivación (inducida por drogas, enfermedad o radio terapia), y daño al tejido (mucositis secundaria a quimioterapia).⁸⁶

1.2.2.3 Características clínicas.

La CB tiene una variedad de presentaciones que incluyen la candidosis pseudomembranosa se caracteriza por la aparición de grumos o placas blanco-amarillentas que se desprenden fácilmente al raspado dejando un fondo eritematoso pero no erosivo, las lesiones pueden estar localizadas en cualquier parte de la mucosa bucal pero predominan en la mucosa yugal, orofaríngea y márgenes laterales de la lengua. La variante crónica hiperplásica que se presenta como manchas blancas con o sin hiperplasia del tejido epitelial que no puede eliminarse por raspado. La variedad eritematosa está caracterizada por la aparición de lesiones eritematosas y erosivas acompañadas de depilación lingual, cursa con dolor y puede ser consecuencia de la evolución de una pseudomembrana que al desprenderse dejan grandes zonas eritematosas. Aparece generalmente después del uso prolongado de antibióticos. La queilitis angular se presenta como eritema, fisura y formación de costras en las comisuras de los labios.⁸⁶

1.2.2.4 Diagnóstico.

El diagnóstico de cualquiera de las formas de candidiasis es fundamentalmente clínico y se basa en la presencia de los signos y síntomas característicos de esta infección. Se confirmará

con la demostración de hifas de *Candida* sp. en frotis citológicos teñidos con la técnica del ácido peryódico de Schiff y con la respuesta al tratamiento antifúngico.^{86,88}

1.2.2.5 Tratamiento.

En tratamiento de CB se recomienda el uso de agentes tópicos como los inhibidores de la síntesis del ergosterol (nistatina) para infecciones leves así como los derivados de azólicos como fluconazol indicado para infecciones que van de moderadas a severas. En casos de persistencia a fluconazol se recomienda el uso de itraconazol y anfotericina B, que ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de infecciones causadas por hongos en pacientes que reciben quimioterapia.⁸⁶

1.2.3 Infección por Virus Herpes Simple (VHS-1)

1.2.3.1 Epidemiología.

La infección causada por el VHS-1, representa una de las infecciones más frecuentes de la región oro-facial.⁸⁹ Es un virus DNA y tienen un ciclo de replicación muy rápido en las células del huésped. La primera infección ocurre en los primeros años de vida, principalmente en las superficies mucosas después de la exposición a secreciones infectadas. La principal ruta de transmisión es la saliva, seguida por transmisión sexual, transplacentar o sanguínea. La frecuencia de la infección VHS-1 aumenta gradualmente desde la infancia hasta llegar a adultos.⁹⁰⁻⁹² En pacientes con quimioterapia se ha reportado una frecuencia de infección por VHS-1 que va de 21 al 50%.^{71-73,87}

1.2.3.2 Etiología.

La infección generalmente es adquirida a través de contacto directo con lesiones o con fluidos del cuerpo infectados (saliva, fluidos genitales, exudado de lesiones activas). El VHS-1 es un patógeno que se replica preferentemente en el epitelio pero puede migrar y reproducirse en

otros tipos celulares, además, puede ocultarse indefinidamente en varios sitios neuronales y ser reactivado durante periodos de estrés, trauma, fiebre o inmunodepresión. La reactivación del virus en el ganglio sensorial causa infección herpética recurrente que puede ser espontánea o detonarse por numerosos factores.⁹³⁻⁹⁵

1.2.3.3 Características Clínicas.

Herpes labial recurrente. Las infecciones recurrentes se presentan en episodios variables que van desde meses e incluso años. Síntomas prodrómicos, tales como parestesia, dolor, sensación de ardor en el lugar de reactivación, se presentan en un 46-60 % de los pacientes y dura alrededor de 6 horas.⁹⁶ Aproximadamente el 25% de las recurrencias no progresan más allá de estos síntomas.⁹⁷ Las lesiones de la infección son usualmente máculas de color rojo que entre 72 y 96 hrs llegan a vesículas que posteriormente se ulceran; las úlceras son superficiales, con bordes eritematosos, no indurados, cubiertas con una membrana amarillenta muy dolorosas. Estas lesiones generalmente se presentan en los labios. La curación se produce de 1-10 días a partir de los síntomas iniciales.⁹⁰⁻⁹⁶

Herpes intrabucal recurrente. La infección recurrente del VHS-1 intrabucal es mucho menos común que el herpes labial, por lo general se presenta como vesículas, úlceras en forma de racimos, con bordes eritematosos, no indurados, cubiertas con una membrana amarillenta o pseudomembrana con exudado fibrinógeno, muy dolorosas, generalmente localizadas en mucosa queratinizada del paladar duro, encía y dorso de la lengua, y son raras en pacientes sanos.^{70,98}

La reactivación del VHS-1 en pacientes inmunodeprimidos era una causa de morbilidad antes del uso del tratamiento actual.⁹⁹ En estos pacientes la infección recurrente intrabucal del VHS-1 podría ser más extensa, agresiva y atípica que en pacientes inmunocompetentes; la

curación es lenta y muy dolorosa. Los pacientes que experimentan esos signos y síntomas con mayor grado de significancia son aquellos que reciben quimioterapia antes de trasplante de médula ósea y aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor para evitar rechazo de injerto después del trasplante.^{100,101}

1.2.3.4 Diagnóstico.

El diagnóstico de la infección herpética por lo general está basado en la historia clínica y las características que se presentan, como vesículas o úlceras superficiales con bordes eritematosos, no indurados, cubiertas con una membrana amarillenta, muy dolorosas localizadas en labios, así como lesiones intrabucales con características clínicas atípicas que afectan generalmente a la mucosa bucal queratinizada (dorso de lengua, encía y paladar duro), y en particular cuando los pacientes parecen estar inmunodeprimidos.¹⁰² El diagnóstico de infección por VHS se confirmará mediante la toma de frotis citológico de las lesiones con el uso de la tinción de Papanicolaou.¹⁰³

1.2.3.5 Tratamiento.

En pacientes sanos no se indica tratamiento; por otro lado, en los pacientes inmunodeprimidos el manejo de la infección por VHS-1 se enfoca en dos fases: profilaxis y tratamiento. Basado en la evidencia clínica se sugiere que la profilaxis de infecciones recurrentes por VHS-1 sea aciclovir sistémico (oral) 400-800 mg 3 veces al día por 10 días o valaciclovir sistémico (oral), 500 a 1000 mg dos veces al día por 10 días.⁹⁶

1.2.4 Otras manifestaciones bucales.

Flujo salival. En relación a los efectos adversos en el flujo salival provocados por el esquema de quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, reportes sugieren que éste disminuye pocos días después del inicio de la quimioterapia y posteriormente vuelve a la normalidad en un

lapso de 1-2 semanas,^{104,105} otros autores reportan que la disminución del flujo salival se presenta durante y después de 6 meses de la aplicación de dosis moderadas de quimioterapia.¹⁰⁴

Por otro lado, otros autores mencionan que el flujo salival no tiene variaciones y permanece constante.³⁹ Actualmente la literatura muestra resultados muy heterogéneos relacionados con el flujo salival por lo que no es posible concluir que la quimioterapia influya en la disminución del flujo salival de estos pacientes.¹⁰⁵

Cambios hemorrágicos (petequias). Se ha reportado la frecuencia de petequias en la cavidad bucal de los pacientes tratados con quimioterapia, así como dentro de los signos de patologías como la leucemia aguda como resultado de la trombocitopenia ocasionada por la disminución de la producción de plaquetas o producción de plaquetas anómalas. Estas se localizan en la parte posterior del paladar no presentan dolor; además, no presentan un cambio significativo durante la aplicación de la quimioterapia.^{15, 104}

2. Planteamiento del problema y justificación.

Las terapias utilizadas contra el cáncer frecuentemente causan efectos adversos graves en la cavidad bucal, entre las que se encuentran manifestaciones bucales como la mucositis bucal (MB), lesiones asociadas a herpes simple intrabucal y candidosis bucal, las cuales ocasionan disminución en la calidad de vida de los pacientes debido al dolor, malestar y alteración del estado nutricional. Adicionalmente, no existe hasta el momento un protocolo de manejo terapéutico para estas condiciones que además de ser frecuentes, prolongan los días de hospitalización y tienen un impacto importante en la salud física y emocional de los pacientes afectados.

Con base en lo anterior, resulta importante conocer la frecuencia y características clínicas de las manifestaciones bucales en pacientes que reciben quimioterapia de inducción en un centro de referencia para cáncer de la ciudad de México. La caracterización de dichas entidades nosológicas, pudiera ser de utilidad en la identificación temprana de las mismas, así como para el diseño de ensayos clínicos que resultaran en terapéuticas más efectivas que con las que actualmente contamos.

3. Objetivo general

Establecer la prevalencia de lesiones bucales (LB) en pacientes con leucemia aguda (LA) que reciben quimioterapia de inducción (QTI).

3.1 Objetivos particulares

- Identificar si existe asociación de las manifestaciones bucales asociadas a QTI con el sexo y la edad

- Identificar si existe asociación de las manifestaciones bucales asociadas a QTI con el consumo de tabaco y alcohol
- Identificar si existe asociación de las manifestaciones bucales asociadas a QTI con el tipo de leucemia
- Identificar si existe asociación de las manifestaciones bucales asociadas a QTI con el régimen quimioterapéutico (tipo, intensidad de dosis y frecuencia)
- Identificar si existe asociación de las manifestaciones bucales asociadas a QTI con la cuenta de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas.
- Identificar si existe asociación de las manifestaciones bucales asociadas a QTI con el flujo salival.
- Identificar si existe asociación de las manifestaciones bucales asociadas a QTI con la higiene bucal

4 Método

4.1 Diseño del estudio.

Estudio prospectivo, descriptivo y observacional que se llevó a cabo en pacientes adultos con leucemia aguda que reciben quimioterapia de inducción durante el periodo de febrero del 2010 a mayo 2011 en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México (INCan). El presente estudio se deriva del proyecto de investigación "*Estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para la prevención de mucositis bucal con dosis subantimicrobianas de doxiciclina en pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción. Ensayo clínico controlado*". El estudio se realiza en la UAM-X en colaboración con el INCMSZ y el INCan, los pacientes incluidos en el estudio reciben atención médica en el Departamento de Hematología del INCan. En cada uno de los pacientes, se leyó y firmó el consentimiento informado.

4.2 Procedimientos clínicos.

Las características clínicas basales consideradas fueron las siguientes: datos demográficos, tipo de leucemia, antecedentes de otros padecimientos sistémicos (diabetes, cirrosis), medicamentos asociados a xerostomía, esquema de quimioterapia (tipo, intensidad de dosis, frecuencia de drogas citotóxicas), fórmula sanguínea (leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas) así como la presencia y duración de neutropenia y fiebre, las que se obtuvieron del expediente del paciente y de los registros de la base de datos del hospital. Así mismo se registrarán directamente los siguientes datos basales: uso de tabaco y alcohol,^{106,107} uso de prótesis bucal, índice de higiene bucal, presencia de petequias, medición de flujo salival y presencia de MB, VHS y *Candida* sp.

El examen de mucosa bucal se realizó por tres especialistas en Patología y Medicina Bucal, usando una lámpara de luz halógena se registrarón los cambios observados. Para la valoración de MB se midieron los cambios observados de acuerdo al índice OMAS. En este sistema, el examinador de manera objetiva evaluó la presencia de eritema, ulceración y/o pseudomembrana en nueve localizaciones de la mucosa bucal (mucosa labial y yugal, vientre y bordes laterales de lengua, piso de boca, y paladar blando y duro). La presencia de eritema se valora con una escala de 0 (no) a 2 (severa) y la presencia de ulceración o pseudomembrana se cuantifica por el tamaño (no) a 3 (> de 3cm). Así mismo, el paciente brinda información relacionada con dolor y dificultad para deglutir y habilidad para ingerir. Utilizando una escala análoga visual (EAV), se registró la percepción de dolor y la dificultad para deglutir; adicionalmente, a través de una escala categórica, se estableció la capacidad para ingerir, en cada paciente. Una medición menor a 5 se considera como dolor que va de leve a moderado, por otro lado, una medición mayor de 5 se considera como dolor intenso a muy intenso.⁷⁷

Se registró el flujo salival en reposo utilizando el método de test saliva global (TSG), en el que se utiliza una tira de papel Whatman milimetrado y cubierto de una bolsa de polietileno. Con el sujeto sentado en posición de relajación, se coloca la tira de papel en la cavidad bucal, debajo de la lengua. La saliva que se produce moja la tira y transcurridos 5 minutos se retira y se leen los milímetros humedecidos. Una medición menor de 20 mm es considerado un signo de flujo salival disminuido.¹⁰⁸ Xerostomía o boca seca es el síntoma que resulta de la disminución transitoria o prolongada de la producción o secreción salival. Aunque ocasionalmente la xerostomía puede ser subjetiva, sin evidencia de hipofunción glandular (como ocurre en asociación a factores psicógenos), la mayoría de las veces puede suele ser objetiva y debida a estados de hiposalivacion persistente.¹⁰⁹

En caso de sospecha de infección por *Candida* sp. o VHS, se tomó un frotis citológico para corroborar el diagnóstico y de acuerdo con el médico tratante se indicará el tratamiento adecuado.

4.3 Criterios de inclusión

- Pacientes adultos, de cualquier sexo, con leucemia aguda candidatos a iniciar quimioterapia de inducción.
- Consentimiento y capacidad para asistir a cada seguimiento específico
- Posibilidad para autorizar por escrito su consentimiento para participar en el estudio

4.4 Criterios de exclusión

- Incapacidad para autorizar por escrito su consentimiento de participación.
- Pacientes adultos con neoplasia hematológica con radioterapia previa que afecte a las glándulas salivales.

5. Análisis estadístico.

Los datos obtenidos en el presente estudio fueron recopilados y capturados en una base de datos diseñada ex profeso para este fin, con ayuda del paquete estadístico (SPSS v.11). Las variables ordinales fueron expresadas a través de medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (intervalo mínimo-máximo). Se obtuvieron proporciones de las variables de interés en el estudio. La asociación entre la presencia de lesiones bucales asociadas a quimioterapia y otras variables de importancia fueron calculadas a través de la prueba de Chi cuadrada X^2 o exacta de Fisher, cuando fue necesario. La comparación entre las variables dimensionales se realizó a través de la prueba U-Mann-Whitney. Se considero el error alfa como aceptable cuando fue menor de 0.05, bimarginalmente.

6. Resultados

Descripción de las características basales de la población de estudio.

Se incluyeron un total de 22 pacientes, 10 (45.5%) mujeres y 12 (54.5%) hombres, con una mediana de edad de 34 (min-max 22-47) años. La mediana de edad de las mujeres fue significativamente mayor que la de los hombres (45.8 vs. 26 años, $p=0.016$). Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en el Cuadro 1.

Con relación a la escolaridad, 5 (22.7%) de los pacientes eran analfabetas, la mitad (13/59.1%) tenían nivel básico o medio, y 4 (18.2%) pacientes tenían nivel medio superior. Una tercera parte de los pacientes se dedicaban al hogar (8/36.4%), tres eran estudiantes (13.6%) y el resto trabajaban en actividades relacionadas con el comercio o eran técnicos a nivel medio (11/50%). Con relación al consumo de tabaco, 4 (18.2%) pacientes eran fumadores; la mayoría de los pacientes (18/81.8%) no ingerían alcohol.

Como se describe en el Cuadro 2, el tipo de leucemia más frecuente fue la mieloblástica (15/68.2%), seguida por la leucemia linfoblástica, que se presentó en 5 (22.7%) pacientes, y por último, la leucemia híbrida en 2 (9.1%) pacientes. En relación al esquema de quimioterapia, el 81.8% de los pacientes estaban bajo el esquema LMA de inducción 7+3 ($n=18$) (esquema utilizado también para la leucemia híbrida), y solo 4 pacientes (18.2%) estaban bajo el esquema de inducción Hiper-CVAD para la LLA.

En la visita basal, la mediana de los valores de laboratorio en los pacientes fueron: eritrocitos 2,2 (1,9 – 2,5) millones/ mm^3 , plaquetas 213,875 (70,250 - 357,500) mm^3 , leucocitos 1,598.8 (197.5 - 3,000) cel/mm^3 , neutrófilos 365 (0.2 - 730) mm^3 y albumina 3.35 (2.9 - 3.8) mg/mm^3 .

La Figura 1 muestra la mediana de neutrófilos en los 22 pacientes durante el seguimiento de

21 días. El 86.4% de los pacientes tenían neutropenia grave (100-500 mm³) y muy grave (<100 mm³) en la visita basal.

A los 22 pacientes incluidos se les realizó un examen bucal cada tercer día (basal y 9 visitas de seguimiento) durante 21 días. En tres de ellos no se completó el seguimiento debido a que fallecieron. (A los 3, 8 y 18 días).

Características bucales en la población estudiada.

Como se observa en el Cuadro 3, solo 4 (18.2%) pacientes usaban prótesis bucal; adicionalmente, de acuerdo con el IHOS (Índice de Higiene Bucal Simplificado),¹¹⁰ ninguno presentó mala higiene bucal (15/68.2% adecuada y 7/31.8% aceptable).

La mediana de flujo salival basal en los 22 pacientes, utilizando el método de Schrimmer, fue de 40 (0-60) mm. Como se observa en la Figura 2, no se observaron variaciones significativas en los niveles de flujo salival durante el seguimiento. En 10 pacientes (45.5%) que presentaron xerostomía en al menos una de las visitas de seguimiento, la mediana de flujo salival en estos pacientes al momento de presentarse el signo clínico fue de 15 (0-73) mm.

En el Cuadro 4 se observa la frecuencia de manifestaciones bucales en los 22 pacientes durante el seguimiento, siendo las petequias la manifestación más frecuente (7/31.8%), seguida por la candidosis bucal (4/18.2%), el herpes simple intrabucal (4/18.2%) y la gingivorragia (4/18.2%). Durante el seguimiento de los pacientes, solo una paciente (4.5%) desarrolló mucositis bucal.

Candidosis bucal.

Cuatro pacientes desarrollaron candidosis bucal (CB), tres mujeres y un hombre, en las visitas 2, 5 (2 pacientes) y 6 después de iniciada la quimioterapia; en los 4 pacientes, el tratamiento de elección fue fluconazol (100 mg/12 hrs). La variante más frecuente fue la forma

eritematosa (3 pacientes con candidosis eritematosa y uno con pseudomembranosa) (Figura 3). De los 4 pacientes con candidosis bucal, uno tenía además diabetes (4.5%), ninguno consumía alcohol y solo 1 refirió antecedentes de tabaquismo antes de tener el diagnóstico de LA.

Durante el examen clínico de los pacientes con CB, la mediana de flujo salival fue de 42 (2-60) mm. Como se observa en la Figura 4, la cantidad de flujo saliva permanece constante, desde la visita basal (25 mm), comienza a elevarse hasta llegar a la visita 4 (60 mm) donde alcanza su máximo y a partir de ahí comienza a disminuir hasta llegar a la visita 9 con 30 mm, además en la Figura 5 se puede observar el momento en el que se desarrollan los primeros signos de CB.

Al momento de desarrollar CB, todos los pacientes tenían neutropenia grave y muy grave: 3 pacientes tenían un conteo de cero neutrófilos y uno de $100/\text{mm}^3$ (Figuras 6 y 7). Dos de los pacientes presentaron también herpes intrabucal.

Solo uno de los pacientes con CB portaba prótesis bucal, y todos tenían al momento del examen bucal una higiene bucal aceptable (valor $<1/\text{IHOS}$). Dos pacientes no reportaron dolor (0 EAV), uno marcó 2 o dolor muy leve en la EAV de dolor, y otro registró 4 o dolor moderado en la EAV de dolor.

Herpes simple intrabucal.

Cuatro pacientes (2 mujeres y 2 hombres) desarrollaron HS intrabucal en las visitas 2 (2 pacientes), 6 y 8. Todos los pacientes fueron tratados con aciclovir (400 mg/ 4 hrs). Una de las pacientes que desarrolló HS tenía además diabetes, y uno fumó (7 paq/año) y consumió alcohol (52 UB/año) por un periodo de 5 años. Solo una paciente usaba prótesis bucal y todos presentaban higiene bucal aceptable (valor $<1/\text{IHOS}$). Figura 8.

Tres de los cuatro pacientes presentaron un flujo salival adecuado (32,54 y 75 mm) y en uno se registró un valor que corresponde a flujo salival disminuido (15 mm). En la Figura 9 se observa que la cantidad de flujo saliva comienza de forma constante desde la visita basal (37 mm), hasta la visita 2 (42 mm), posteriormente presenta una pequeña disminución en la visita 3 (28.5 mm) y a partir de ahí comienza a elevarse hasta llegar a 62 mm en la visita 8, donde después disminuye nuevamente en la visita 9 (32 mm); en la Figura 10 se puede observar el momento en el que se desarrollaron los primeros signos de HS.

Todos los pacientes afectados por HS tenían neutropenia grave y muy grave, 3 pacientes tenían 0 neutrófilos/ mm³ y solo uno 200/mm³. (Figuras 11y 12). Dos pacientes registraron dolor muy leve (2) en la EAV de dolor, uno más marcó dolor intenso (5), y uno de los pacientes marcó dolor muy intenso (9).

Mucositis bucal.

La paciente con MB (68 años), tenía diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, y estaba bajo el esquema de LLA inducción de Hiper-CVAD. No tenía antecedentes de consumo de tabaco o alcohol, era portadora de prótesis bucal y tenía adecuada higiene bucal.

La primera manifestación de mucositis bucal se identificó en la visita 6, cuando cumplía 12 días después del inicio de quimioterapia, y tuvo una duración de 9 días. El flujo salival en el momento en que se presentó la primera manifestación de MB fue de 50 mm, tenía un conteo de 0 neutrófilos/mm³, y refirió dolor de moderado a intenso (5) en la EAV. (Figura 13 y 14)

Las manifestaciones bucales iniciales fueron áreas de eritema leve localizadas en la mucosa labial inferior, piso de boca, borde lingual izquierdo y mucosa yugal izquierda. En el borde lingual izquierdo y la mucosa yugal izquierda se observó la presencia de pseudomembranas, y

una úlcera menor de 5 mm en el piso de boca. El valor de OMAS en esta visita fue de 11 (Figura 15)

En la visita 7, las lesiones aumentaron en severidad, particularmente las correspondientes a borde lingual izquierdo y mucosa yugal izquierda; adicionalmente, la paciente desarrolló lesiones en paladar duro (Figura 16). El OMAS total fue de 12. En esta visita, el flujo salival fue de 73 mm, tenía 100 neutrofilos/mm³, y refirió nuevamente 5 o dolor de moderado a intenso en la EAV.

Para la visita 8, las lesiones comenzaron a remitir (Figura 17), desapareciendo la que se encontraba en el piso de la boca. Se registró un flujo salival fue de 75 mm, un conteo de 200 neutrofilos/mm³, y refirió nuevamente 5 o dolor de moderado a intenso en la EAV. Se registró un valor de OMAS de 8.

En la siguiente visita (visita 9), las lesiones disminuyeron, reportándose un índice OMAS de 7. El flujo salival registrado en esta visita fue de 50 mm, tenía un conteo de 100 neutrofilos/mm³, y refirió 0 en la EAV.

Cabe añadir que durante las cuatro visitas en las que la paciente tuvo mucositis, refirió disminución en la capacidad de deglución, tenía capacidad para ingerir únicamente líquidos, y se reportó un índice WHO para mucositis de 3.¹¹¹

CUADROS

Cuadro 1. Características demográficas de 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción.

Características	n=22	(%)
Género		
Femenino	10	(45.5)
Masculino	12	(54.5)
Mediana de edad (min-max) años	34 (22-47)	
Escolaridad		
Analfabeta	5	(22.7)
Básico /Medio	13	(59.1)
Medio superior	4	(18.2)
Ocupación		
Hogar	8	(36.4)
Estudiante	3	(13.6)
Comerciantes	3	(13.6)
Técnicos y trabajadores nivel medio	8	(36.4)
Uso de tabaco		
Si	4	(18.2)
No	18	(81.8)
Uso de alcohol		
Si	4	(18.2)
No	18	(81.8)

Cuadro 2. Características clínicas de 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción.

Características	n=22	(%)
Tipo de Leucemia		
Leucemia aguda mieloblástica	15	(68.2)
Leucemia aguda linfoblástica	5	(22.7)
Leucemia híbrida	2	(9.1)
Tratamiento de la LA		
LMA inducción 7+3	18	(81.8)
LLA inducción Hiper-CVAD	4	(18.2)
Otros padecimientos sistémicos		
No	17	(77.3)
Otros (diabetes, cirrosis)	5	(22.7)
Neutropenia		
No	1	(4.5)
Leve (>500-1500/mm ³)	2	(9.1)
Grave (100-500/mm ³)	15	(68.2)
Muy grave (100-500/cel/mm ³)	4	(18.2)

Cuadro 3. Características clínicas bucales asociadas a quimioterapia de 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción.

Características	n=22	(%)
Flujo salival		
Si	10	(45.5)
No	12	(54.5)
Uso de prótesis		
Si	4	(18.2)
No	18	(81.8)
Índice de higiene bucal simplificado		
< 1 (adecuada)	15	(68.2)
1-1.9 (aceptable)	7	(31.8)
>3 (deficiente)	---	---

Cuadro 4. Manifestaciones bucales en 22 pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción durante el seguimiento.

	n	(%)
Petequias	7	(31.8)
Herpes simple intrabucal	4	(18.2)
Candidosis Bucal	4	(18.2)
Mucositis	1	(4.5)
Gingivorragia	4	(18.2)

FIGURAS

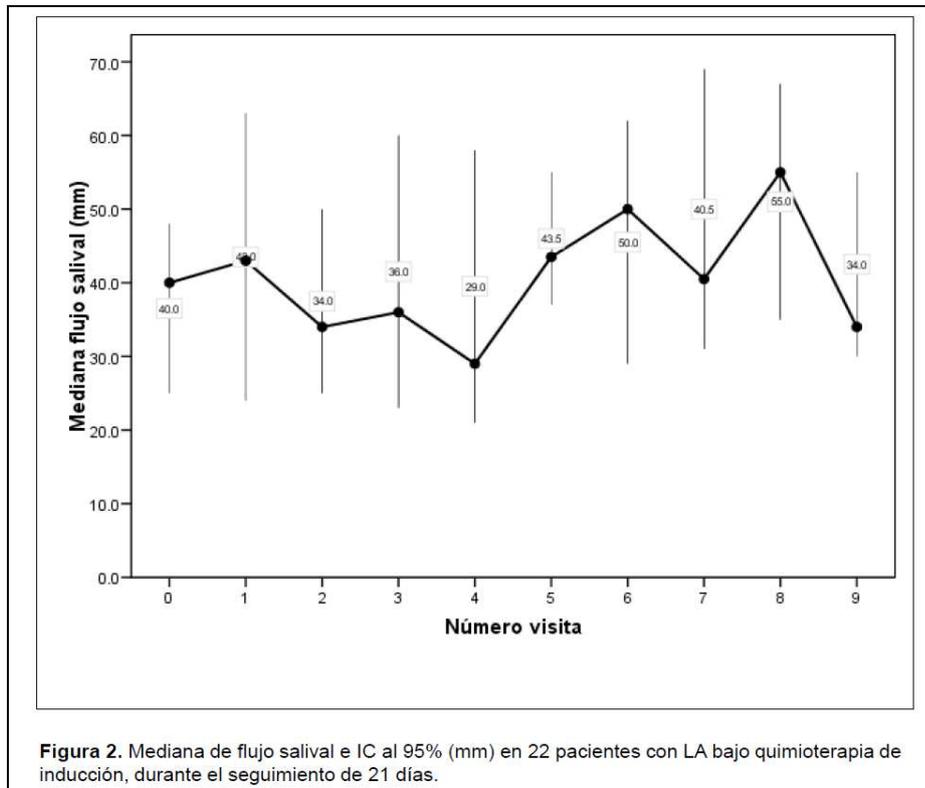
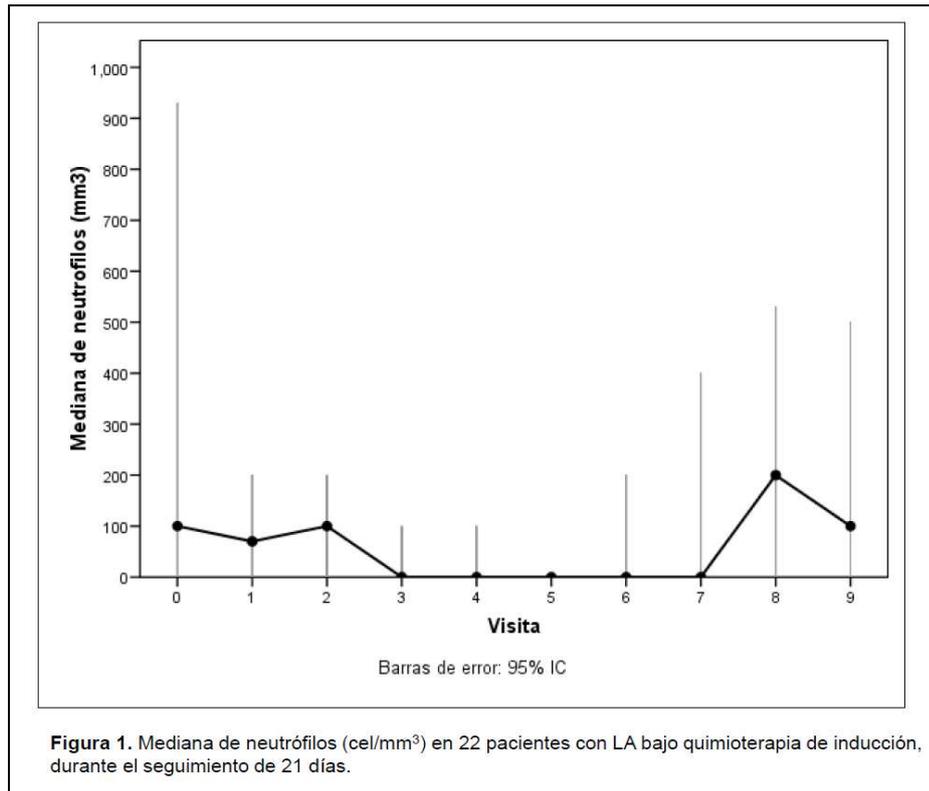




Figura 3. Candidosis bucal, variedad eritematosa, localizada en la superficie dorsal de la lengua.

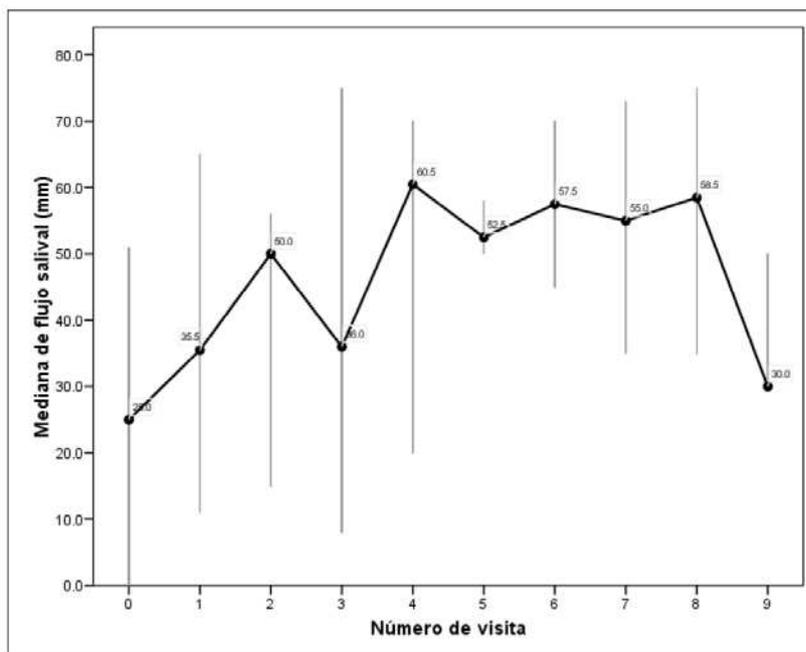


Figura 4. Mediana de flujo salival e IC al 95% (mm) en 4 pacientes candidosis bucal, durante el seguimiento.

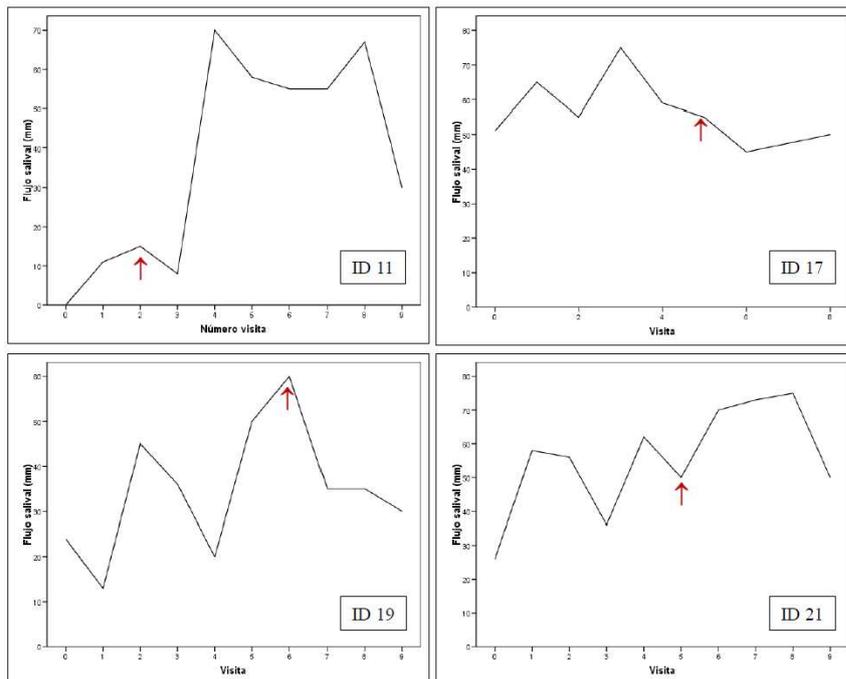


Figura 5. Flujo salival (mm) en los pacientes con candidosis bucal, durante el seguimiento. Las flechas indican el momento en que se desarrolló candidosis bucal.



Figura 8. Lesiones ulcerativas por herpes simple intrabucal, localizadas en paladar duro y mucosa alveolar.

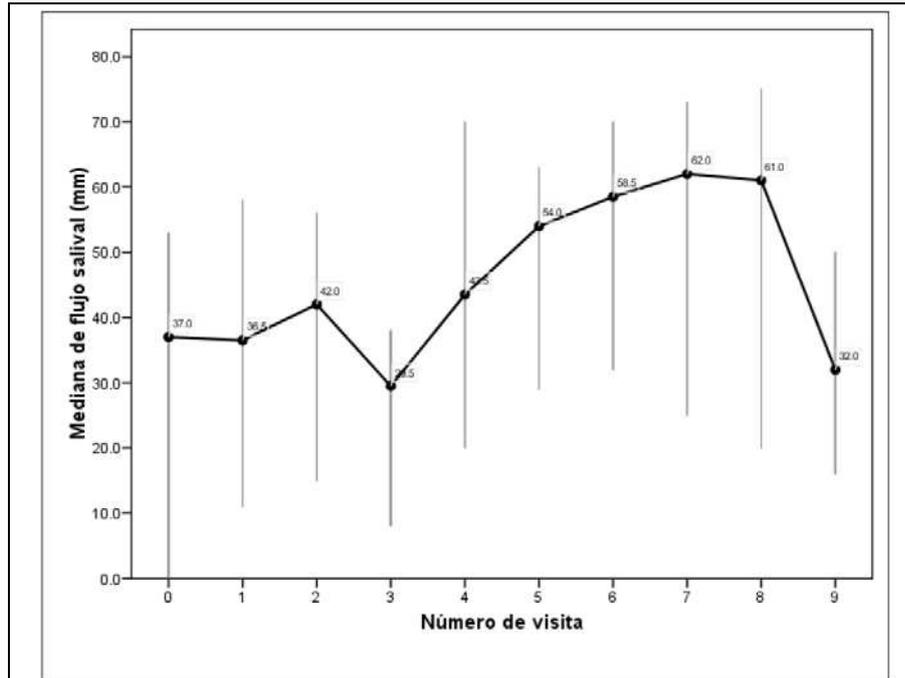


Figura 9. Mediana de flujo salival e IC al 95% (mm) en 4 pacientes con herpes simple intraoral, durante el seguimiento.

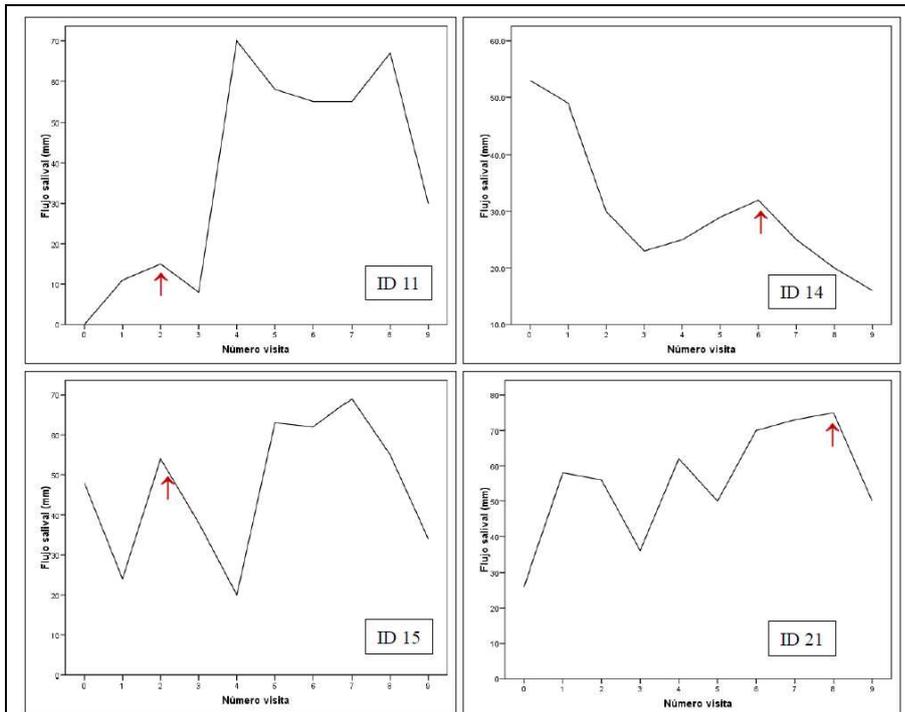


Figura 10. Flujo salival (mm) en los pacientes con herpes simple, durante el seguimiento. Las flechas indican el momento en que se desarrolló los primeros signos de herpes simple intrabucal.

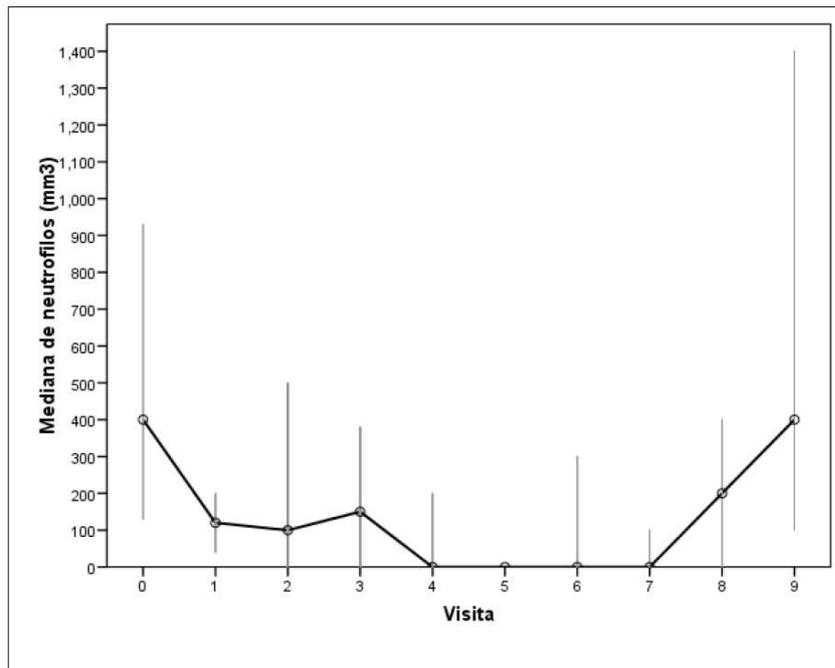


Figura 11. Mediana de neutrófilos (mm³) en los pacientes con herpes simple, durante el seguimiento. Las flechas indican el momento en que cada uno desarrolló herpes simple.

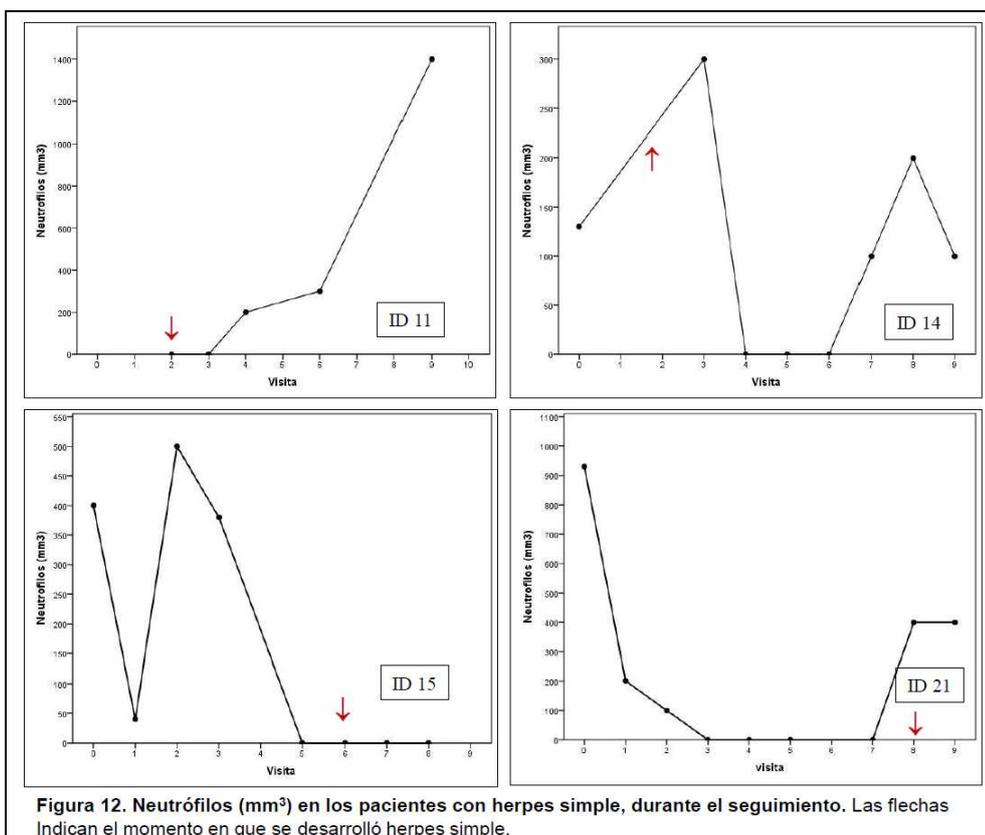
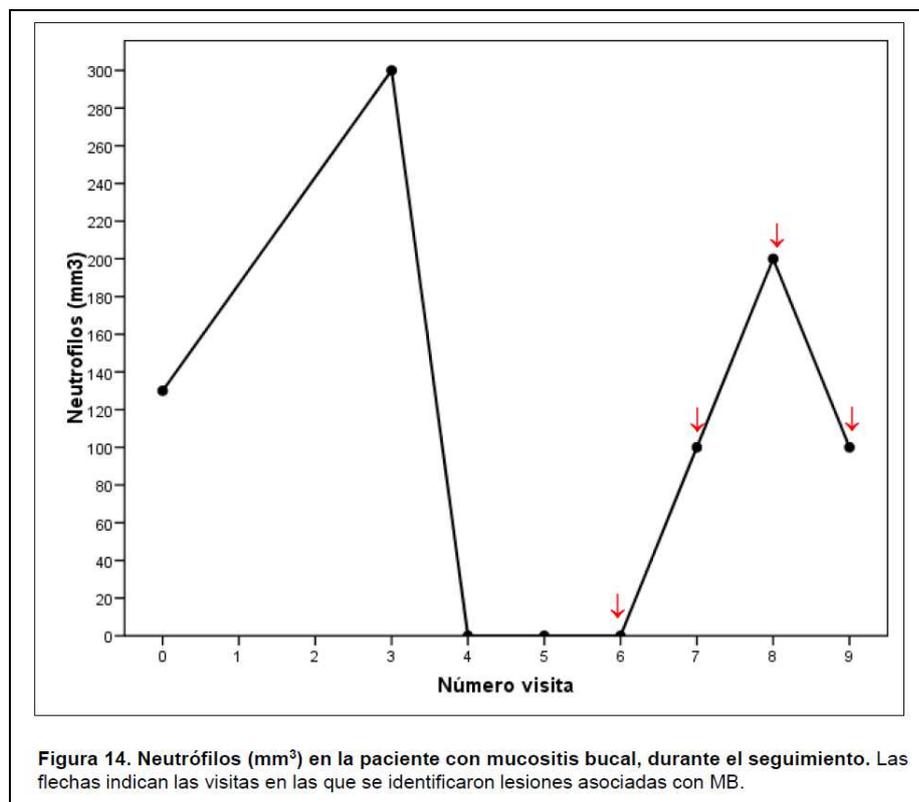
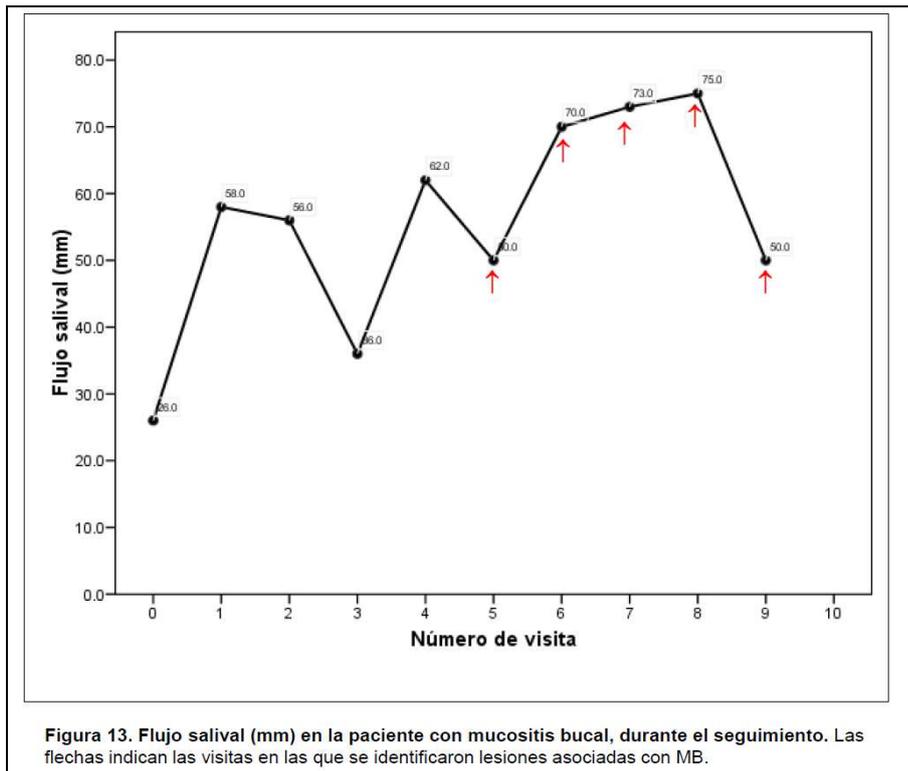


Figura 12. Neutrófilos (mm³) en los pacientes con herpes simple, durante el seguimiento. Las flechas indican el momento en que se desarrolló herpes simple.



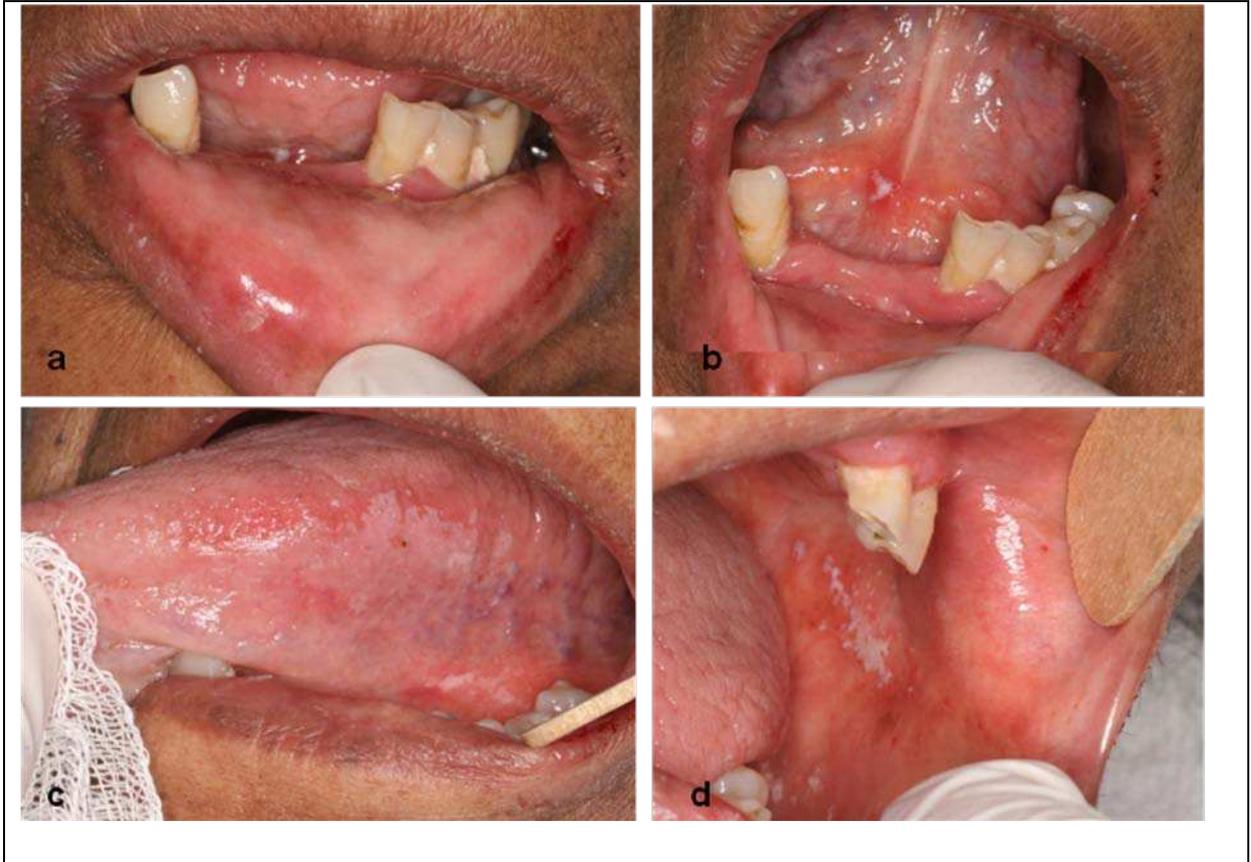


Figura 15. Paciente con MB visita 6. a) Eritema leve en mucosa labial inferior (OMAS=1). b) Úlcera + pseudomembrana < 1 cm (OMAS=1), eritema leve piso de boca (OMAS=2). c) Pseudomembrana 1-3 cm (OMAS=2), eritema leve borde lingual izquierdo (OMAS=2). d) Pseudomembrana 1-3 cm (OMAS=2) y eritema leve (OMAS=1) mucosa yugal izquierda.



Figura 16. Paciente con MB visita 7. a) Úlcera + pseudomembrana 1-3 cm (OMAS=2), eritema severo (OMAS=2). b) Úlcera + pseudomembrana 1-3 cm (OMAS=2), eritema severo en mucosa yugal izquierda (OMAS=2). c) Úlcera + pseudomembrana 1-3 cm (OMAS=2), eritema severo borde lingual izquierdo (OMAS=2).

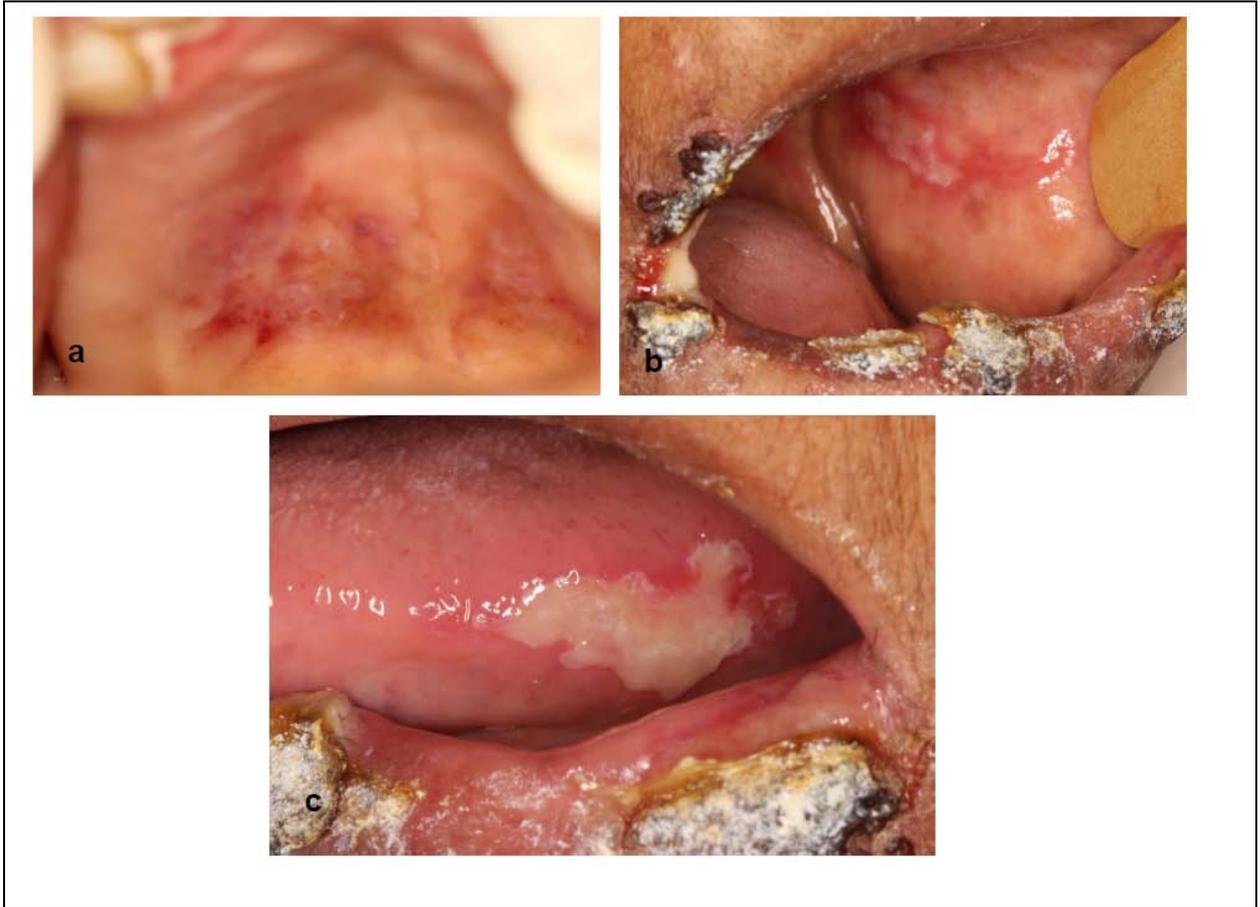


Figura 17. Paciente con MB visita 8. a) Eritema severo en paladar duro y reborde alveolar (OMAS=2). b) Úlcera + pseudomembrana 1-3 cm (OMAS=2), eritema severo mucosa yugal izquierda (OMAS=2). c) Úlcera + pseudomembrana 1-3 cm (OMAS=2), eritema leve, borde lingual izquierdo (OMAS=2).

7. Discusión.

En el presente estudio, se observó que 17 de los 22 (77.3%) pacientes con LA sometidos a quimioterapia de inducción desarrollaron al menos una manifestación bucal durante los 21 días de seguimiento, de los cuales una tercera parte (6/35.2%) tenían las tres lesiones bucales que afectan en mayor grado la calidad de vida de los pacientes (candidosis bucal, herpes intrabucal y mucositis).

Los pacientes incluidos se encontraban entre la tercera y quinta décadas de la vida (mediana de edad de 34 (22-47.7 años). Estudios previos han demostrado que la leucemia aguda (LA) afecta a individuos de diferentes grupos etáreos (jóvenes 0 a 14 anos/adultos de 60 años o mas).¹¹²⁻¹¹⁴ La mediana de edad en las mujeres fue significativamente mayor que la de los hombres (45.8 vs. 26 años, $p=0.016$); sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de leucemia y el sexo.

En cuanto a la escolaridad, encontramos una alta proporción de analfabetas (21.7%); en México, según el Censo de Población y Vivienda del 2010, el porcentaje de analfabetismo en personas mayores de 15 años es de 7.6%;¹¹⁵ la alta proporción de analfabetismo en nuestra población pudiera ser explicada por las condiciones socioeconómicas adversas como la falta de empleo o bajos ingresos, las cuales limitan el acceso de esta población a servicios básicos como la educación y la seguridad social. Los pacientes que acuden al INCan son individuos que no cuentan con servicios médicos federales (IMSS, ISSSTE, etc).

El consumo de alcohol y tabaco en nuestra población fue 18.2%, similar a lo encontrado en México a nivel nacional. Según datos de la Encuesta Nacional de Adicciones (2008), el

17.2% de los individuos entre 12 y 65 años de edad consumen tabaco; por otro lado, 8 de cada 1,000 personas del mismo grupo de edad consume alcohol regularmente. El consumo de alcohol tiende a aumentar con la edad: es 3.4 veces más frecuente en hombres mayores de 50 años que en aquellos que tienen entre 18 y 29 años.¹¹⁶

En nuestros pacientes, la LMA fue la variedad más frecuente (68.2%), seguida de la LLA (21.7%). La leucemia híbrida representó solo el 22.7% de los casos de nuestra población de estudio. Como se mencionó anteriormente, el tipo de leucemia afecta a diferentes grupos etáreos: las leucemia agudas mieloblásticas se presentan con mayor frecuencia en individuos adultos de entre 60 años o mayores,¹¹² en contraste con la LLA, la cual es más frecuente en pacientes jóvenes (0 a 14.9 años);^{113,116}. En relación a LH se ha reportado una prevalencia de 9.1%, y no muestra predilección por determinado grupo de edad.¹¹⁴ Debido a que el presente estudio se realizó en pacientes adultos, era esperable que el tipo de leucemia más frecuente fuera la LMA.

La frecuencia de candidosis bucal en nuestro estudio fue de 18.2%, menor al 27.6% encontrado en un estudio similar realizado en población mexicana del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán.”³⁹ Revisiones de la literatura han reportado (población de pacientes con el diagnóstico de leucemia aguda que reciben tratamiento de quimioterapia) frecuencias de candidosis bucal que varían entre un 40% a 58% en pacientes con LA bajo quimioterapia de inducción. Al momento de desarrollar CB, todos los pacientes tenían neutropenia grave y muy grave: 3 pacientes tenían un conteo de cero neutrófilos y uno de 100/mm³. Similar a lo mencionado en la literatura donde en pacientes que reciben

quimioterapia que cursan con neutropenia (inducida por drogas o enfermedad) presentan mayor riesgo para el desarrollo de infecciones como CB.^{73,75,86,87}

Por otro lado, la frecuencia de herpes simple intrabucal en este estudio fue 18.2%, mayor al 13.8% encontrado en el estudio similar realizado en población mexicana del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”³⁹ Otros estudios han reportado frecuencias de herpes simple intrabucal que varían de 21% al 50 % en una población de pacientes inmunodeprimidos (secundario al tratamiento de quimioterapia).^{73,87}

El comportamiento del flujo salival durante el seguimiento fue constante. Lo que concuerda con lo reportado por otros autores que mencionan que el flujo salival no tiene variaciones y permanece constante.³⁹ Por otro lado, otros autores reportan que el flujo salival disminuye pocos días después del inicio de la quimioterapia y posteriormente vuelve a la normalidad en un lapso de 1-2 semanas.¹⁰⁵ Actualmente la literatura muestra resultados muy heterogéneos relacionados con el flujo salival por lo que no es posible concluir que la quimioterapia influya en la disminución del flujo salival de estos pacientes.¹⁰⁵

La frecuencia de MB en nuestro estudio fue de 4.5%, frecuencia baja en comparación con lo reportado en la literatura, donde se ha informado que la frecuencia de MB en pacientes bajo quimioterapia varía del 22-75%.^{30,34,36} Son diversos los estudios que han reportado manifestaciones bucales asociadas a la quimioterapia en pacientes con leucemia aguda (LA);^{30,32,33,117,118} siendo la mucositis bucal (MB) la manifestación más frecuente, seguida por candidosis bucal y herpes simple intrabucal.¹¹⁹

En México en el estudio realizado en población mexicana del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el 2010, en una cohorte de 29 individuos con LA

bajo quimioterapia de inducción, la incidencia de MB fue de 41.4%. Las diferentes prevalencias de CB, HS y MB encontradas entre este estudio y el realizado en población mexicana,³⁹ probablemente pudieran explicarse por el reducido número de pacientes incluidos en el presente estudio; además de que las poblaciones que atienden ambas instituciones son diferentes socioeconómicamente.

En nuestro estudio, la paciente que desarrolló mucositis lo hizo de forma relativamente tardía, ya que el primer signo de MB se identificó en el día 12 después del inicio de la quimioterapia de inducción. Estudios previos han descrito que la MB se presenta entre los días 5 y 10 en pacientes bajo quimioterapia de inducción.^{68,120}

El caso que presentó MB, inició con la presencia de un eritema leve, pseudomembranas y una úlcera los días 12 -15, similar a lo reportado por Scully.⁶⁸ En relación a la localización de la MB, encontramos lesiones en mucosa yugal izquierda, borde lateral izquierdo de la lengua; descripciones previas mencionan que las lesiones de MB se presentaron en lugares similares en un 33.3%.³⁹

Es importante señalar la localización de las lesiones, debido a que por sus características, pudieran ser confundidas con candidosis bucal (cuando se presentan en forma de eritema y/o pseudomembrana) y con herpes simple intrabucal (cuando se manifiestan como úlceras). También la localización pudiera orientar el diagnóstico, es necesario apoyarse en otros métodos como la citología exfoliativa, la cual es muy confiable, fácil de realizar y económica. Además es importante evaluar la presencia de dolor ocasionado por estas lesiones, las cuales limita funciones básicas del paciente como la alimentación, y así poder brindar un tratamiento rápido y adecuado.

En el presente trabajo no se encontró ninguna diferencia entre el régimen quimioterapéutico o el tipo de leucemia y la presencia de manifestaciones bucales. Estudios previos han reportado que el régimen citotóxico es determinante para el desarrollo y severidad de las manifestaciones bucales asociadas a quimioterapia, particularmente la mucositis bucal.¹²¹ La incidencia de MB varía de acuerdo al tipo de terapia contra el cáncer empleado; en los pacientes que reciben únicamente quimioterapia, se han observado frecuencias que varían de 22% a 75%,^{68,36} en contraste con los pacientes que combinan quimio-radioterapia, la frecuencia de MB va del 75% al 100%.^{36,122}

Dentro de las manifestaciones bucales no patológicas, las petequias fueron relativamente frecuentes (31.8%), y fueron elevadas comparadas con estudios previos donde se ha observado una frecuencia del 7%. Las petequias son una manifestación de trombocitopenia, estudios previos han mencionado que estas no presentan un cambio significativo durante la aplicación de la quimioterapia, pero no es raro encontrarlas porque en muchos de los casos los pacientes presentan pancitopenia.¹⁰⁴

Se ha mencionado que la neutropenia favorece el desarrollo de manifestaciones bucales asociadas a quimioterapia, así como el grado de severidad de estas.^{123,73} Anirudhan et al (2008)¹²⁴ en una cohorte de 70 pacientes con leucemia aguda tratados con Qx, reportó que el 64% de los pacientes estudiados presentaban neutropenia. A pesar de que más del 80% de los pacientes del presente estudio tenían neutropenia grave y severa, en nuestros resultados no se observó una asociación significativa entre ésta la candidosis bucal o el herpes simple intrabucal, que son comunes en pacientes con neutropenia.

No se encontró asociación entre la presencia de manifestaciones bucales y la edad, la higiene bucal, el flujo salival, o el consumo de tabaco y/o alcohol, similar a lo mencionado en estudios previos.^{73,62}

Dentro de las fortalezas del presente estudio se encuentra la estandarización de observadores, lo cual disminuyó la probabilidad de errores diagnósticos y/o subregistro de entidades patológicas. El diagnóstico de las manifestaciones bucales fue realizado por especialistas en el reconocimiento de este tipo de lesiones. Por otro lado, se utilizaron métodos diagnósticos de apoyo como la citología exfoliativa, lo cual ayuda en la confirmación del diagnóstico. Adicionalmente, el estudio fue realizado en población hospitalizada, lo que facilitó el seguimiento del paciente y disminuye las pérdidas ocasionadas cuando se trabaja con pacientes ambulatorios. En contraste, la principal limitación del estudio fué el reducido tamaño de muestra, lo cual puede explicar la baja frecuencia con la que se encontraron algunas de las manifestaciones bucales, además de que dificulta establecer asociaciones con las variables de estudio.

8. Conclusiones

En el presente estudio, más de dos terceras partes de los pacientes desarrollaron al menos una manifestación bucal durante el seguimiento. Si bien, la frecuencia de lesiones bucales que provocan dolor o dificultad para ingerir alimentos fue relativamente baja, la severidad con la que se presentaron implica una respuesta del personal de salud que brinde a los pacientes afectados el tratamiento óptimo que asegure una mejor calidad de vida.

El diagnóstico de dichas manifestaciones, particularmente la mucositis bucal, representa en muchas ocasiones retos diagnósticos, debido a la similitud que existe entre ellas, lo que puede complicar su identificación y retrasar la instauración de un tratamiento oportuno.

Es indispensable que la investigación en ésta área dirija sus esfuerzos a la identificación de terapéuticas más efectivas que las actuales. En el contexto de la práctica clínica, la severidad de estas lesiones, particularmente la que se presenta en la mucositis bucal, no disminuye de manera eficaz con ninguna de las estrategias que se emplean en la actualidad.

9. Referencias

1. Gómez L, Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematooncológicas. *Cancerología*.2007; 2:109-120.
2. 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.
3. Farhi DC, Rosenthal NS. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med* 2000;20(1):17-28,vii
4. Lichtman MA, Liesveld JL. Leucemia mielogena aguda. en: *Hematología*. 6ª ed. Madrid: Marban Libros, 2005:1047-1083
5. Globocan 2008.
6. Greer JP, Foerster J, Wintrobe .*Clinical Hematology Philadelphia*. Lippincott-Williams Wilkings 2004: 2063-2074.
7. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2099-107. Review.
8. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF.Chronic myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:132-52. Review.
9. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1451-64. Review. No abstract available.
10. Butel JS. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease.*Carcinogenesis*. 2000 Mar;21(3):405-26.
11. The World Health Organization (WHO). Classification of the myeloid neoplasm. *Blood* 2002;100:2292-2302
12. Malta A, Baez F, Floresa A, Ocampo E, Pacheco C, Biondi A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1997;4:121-5.
13. Orfao A, Ciudad J, Gonzalez M, Lopez A, del Mar Abad M, Paz Bouza JJ, Cruz JJ, Gomez Alonso A, San Miguel JF.. Flow cytometry in the diagnosis of cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1995;221:145-52.
14. 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.
15. Samuel J. McKenna D.Leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*.2000; 89:137-9
16. Redaelli A, Bell C, Casagrande J, Stephens J, Botteman M, Laskin B, Pashos C. Clinical and epidemiologic burden of chronic myelogenous leukemia.*Expert Rev Anticancer Ther*. 2004 Feb;4(1):85-96. Review.
17. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia.*Hematol Oncol Clin North Am*. 2004 Jun;18(3):569-84, viii. Review.
18. 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 leukaemia revisited.

- Analysis of patients treated in HOVON-SAKK co-operative group studies. *Br J Haematol.* 2005 Jan;128(2):184-91.
19. 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.
 20. 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. Postremission 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. *Clinicas oncologicas de iberoamerica: Hematologia.* Desa 2009
 21. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore J O, 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.
 22. 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.
 23. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin JA, Clark RE, Rohatiner A, Culligan D, Hunter A, Prentice AG, Milligan DW. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab and azacitidine with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2003 Dec 15;102(13):4277-83. Epub 2003 Aug 21. *Blood* 2003;102:4277-4283.
 24. 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.
 25. Kolitz JE. Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2006 Sep;134(6):555-72. Epub 2006 Jul 18.
 26. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, Durrant IJ, Luger SM, Marks DI, Franklin IM, McMillan AK, Tallman MS, Rowe JM, Goldstone AH; Medical Research Council of the United Kingdom Adult ALL Working Party; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007 Feb 1;109(3):944-50. Epub 2006 Oct 10.
 27. 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.

28. Zhang J, Tian Q, Yung Chan S, Chuen Li S, Zhou S, Duan W, Zhu YZ. Metabolism and transport of oxazaphosphorines and the clinical implications. *Drug Metab Rev.* 2005;37(4):611-703.
29. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
30. 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.
31. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am.* 2005 Jan;49(1):167-84, ix. Review.
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 S. 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. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol.* 2004 Nov-Dec;2(6 Suppl 3):3-8. Review.
35. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol.* 2000 Aug;110(2):292-9.
36. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol.* 2007 Feb;5(2 Suppl 1):13-21. Review.
37. Bellm LA, Epstein JB, Rose Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 2000 Jan;8(1):33-9.
38. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Crespo-Solís E, Camacho EI, González-Ramírez I, Ponce-de-León S. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2010 May;18(5):639-46. Epub 2009 Aug 6.
39. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez M del S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent.* 2010 Spring;34(3):275-9.
40. Bloomer WD, Hellman S. Normal tissue responses to radiation therapy. *N Engl J Med.* 1975 Jul 10;293(2):80-3.
41. Sonis ST, Peterson RL, Edwards LJ, Lucey CA, Wang L, Mason L, Login G, Yamakawa M, Moses G, Bouchard P, Hayes LL, Bedrosian C, Dorner AJ. Defining mechanisms of action of interleukin-11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncol.* 2000 Jul;36(4):373-81.

42. 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):293-7.
43. 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.
44. Maňáková S, Puttonen KA, Raasmaja A, Männistö PT. Ara-C induces apoptosis in monkey fibroblast cells. *Toxicol In Vitro*. 2003 Jun;17(3):367-73.
45. Chrzanowski K, Bielawska A, Bielawski K, Wołczyński S, Pałka J. Cytotoxicity and effect on collagen biosynthesis of proline analogue of melphalan as a prolidase-convertible prodrug in cultured human skin fibroblasts. *Farmaco*. 2001 Sep;56(9):701-6.
46. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*. 1998 Jan;34(1):39-43
47. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-kappaB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(5):380-9.
48. 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.
49. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003 Feb;39(2):91-100.
50. 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.
51. Sonis ST. Regimen-related gastrointestinal toxicities in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010 Mar;4(1):26-30.
52. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1268-75.
53. Bogunia-Kubik K, Polak M, Lange A. TNF polymorphisms are associated with toxic but not with aGVHD complications in the recipients of allogeneic sibling haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003 Sep;32(6):617-22.
54. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist*. 1998;3(6):446-451.
55. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004 Feb;20(1):3-10.
56. Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, Kuczkowski E, Bernhard L, Lomax R, Kohuth J, Mendiola S, Rybicki L, Pohlman B. A multivariable analysis of factors

- influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Nov;30(9):587-91.
57. Chi KH, Chen CH, Chan WK, Chow KC, Chen SY, Yen SH, Chao JY, Chang CY, Chen KY. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1995 Oct;13(10):2620-8.
 58. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol*. 1998 Nov;34(6):484-90.
 59. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2412-8.
 60. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol*. 2009 Dec;45(12):1015-20. Epub 2009 Oct 13.
 61. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, Duerst R, Abboud CN, Constine L, Andrews J, Etter MA, Spear L, Powley E, Packman CH, Rowe JM, Schwertschlag U, Bedrosian C, Liesveld JL. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol*. 1999 Aug;17(8):2446-53.
 62. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. *Oncology (Williston Park)*. 2002 May;16(5):680-6; discussion 686, 691-2, 695.
 63. Zalcborg J, Kerr D, Seymour L, Palmer M. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. Tomudex International Study Group. *Eur J Cancer*. 1998 Nov;34(12):1871-5.
 64. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2005 Oct;9(5):584-92.
 65. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol*. 2004 Jan-Feb;2(1):21-32; discussion 35-6.
 66. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006 May;12(3):229-41.
 67. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004 Apr;4(4):277-84.
 68. Schubert MM. Oral manifestations of viral infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Dent*. 1991 Aug;1(4):384-97.
 69. Sepúlveda E, Brethauer U, Rojas J, Fernández E, Le Fort P. Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relation with Herpes Simplex Virus type 1 and *Candida albicans*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Apr 1;10 Suppl 1:E1-8.
 70. Djuric M, Pavlica D, Jankovic L, Milasin J, Jovanovic T. Presence of herpes simplex virus on the oral mucosa in patients undergoing chemotherapy. *Scott Med J*. 2007 Feb;52(1):28-31.
 71. 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.

72. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Gonidi M, Kyprianou K, Kolitsi G, Skarleas C, Pissakas G, Papanikolaou IS, Kouvaris J. Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jul;14(7):753-62. Epub 2006 Jan 10
73. 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.
74. Puyal M, Jimenez C, Chimenos E, Lopez J. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral* 2003;8:10-8.
75. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, Peterson DE, Rose AH, Schubert MM, Spijkervet FK, Wittes JP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2103-13.
76. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* Mar 1;2007 109(5):820-831
77. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun;14(6):528-32. Epub 2006 May 4.
78. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006 Jun;14(6):541-7. Epub 2006 Apr 25.
79. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Jun;73(6):682-9.
80. Awada A, Genot MT, Klastersky J. Palifermin and chemotherapy-induced oral mucositis. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1264-5; author reply 1264-5.
81. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2008 Feb;12(1):141-52.
82. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):2026-46.
83. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J*. 2002 Aug;78(922):455-9.
84. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, Martof A, Nicolatou-Galitis O, Patton LL, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Fungal Infections Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):985-92. Epub 2010 May 8.

85. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011 Sep;17(6):550-9. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x. Epub 2011 Feb 8.
86. 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.
87. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet.* 2001 May 12;357(9267):1513-8.
88. Scully C. Orofacial herpes simplex virus infections: current concepts in the epidemiology, pathogenesis, and treatment, and disorders in which the virus may be implicated. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Dec;68(6):701-10.
89. Stock C, Guillén-Grima F, de Mendoza JH, Marin-Fernandez B, Aguinaga-Ontoso I, Krämer A. Risk factors of herpes simplex type 1 (HSV-1) infection and lifestyle factors associated with HSV-1 manifestations. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(9):885-90.
90. 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.
91. Bustos DE, Atherton SS. Detection of herpes simplex virus type 1 in human ciliary ganglia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002 Jul;43(7):2244-9.
92. Baringer JR, Pisani P. Herpes simplex virus genomes in human nervous system tissue analyzed by polymerase chain reaction. *Ann Neurol.* 1994 Dec;36(6):823-9.
93. Openshaw H, McNeill JI, Lin XH, Niland J, Cantin EM. Herpes simplex virus DNA in normal corneas: persistence without viral shedding from ganglia. *J Med Virol.* 1995 May;46(1):75-80.
94. Woo SB, Challacombe SJ. Management of recurrent oral herpes simplex infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Mar;103 Suppl:S12.e1-18.
95. Esmann J. The many challenges of facial herpes simplex virus infection. *J Antimicrob Chemother.* 2001 Feb;47 Suppl T1:17-27.
96. 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.
97. Sara R. Management of acute viral infection. *NCI monographs* 1990;9
98. 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.
99. Epstein JB. Infection prevention in bone marrow transplantation and radiation patients. *NCI Monogr.* 1990;(9):73-85.
100. Siegel MA. Diagnosis and management of recurrent herpes simplex infections. *J Am Dent Assoc.* 2002 Sep;133(9):1245-9.
101. 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.
102. Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brünner N, Nauntofte B. Adjuvant chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland hypofunction. *Oral Oncol.* 2008 Feb;44(2):162-73. Epub 2007 Jun 27.

103. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; 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.
104. Secretaria de Salud, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Epidemiología. Encuesta nacional de adicciones: tabaquismo en México 2003.
105. Secretaria de Salud, Subsecretaría de Coordinación y Desarrollo, Dirección General de Epidemiología. Encuesta nacional de adicciones: alcoholismo en México 2003.
106. López Jornet P, Saura Inglés A, Martínez Mondéjar B, Bermejo Fenoll A Valoración de la tasa de flujo salival en pacientes con diabetes mellitas tipo 1 y tipo 2. *Archivos de Odonto Estomatología* 1996;12:690-697.
107. Mosqueda TA. *Temas selectos de oncología bucal*. Clinicas Oncologicas de Iberoamerica 2008.
108. Greene JC, Vermillon JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc*. 1964 Jan;68:7-13
109. World Health Organization. *Handbook for reporting results of cancer treatment*. Geneva. World Health Organization 1979;15-22.
110. Pollyea DA, Kohrt HE, Medeiros BC. Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. *Br J Haematol*. 2011 Mar;152(5):524-42. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08470.x.
111. Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect*. 2009 Oct;117(10):1505-13. Epub 2009 May 19.
112. De Leeuw DC, van den Ancker W, Westers TM, Loonen AH, Bholá SL, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA. Challenging diagnosis in a patient with clear lymphoid immunohistochemical features and myeloid morphology: mixed phenotype acute leukemia with erythrophagocytosis. *Leuk Res*. 2011 May;35(5):693-6. Instituto Nacional de estadística y geografía (Inegi) 2010.
113. Encuesta Nacional de Adicciones (ENA) 2008.
114. Cheng KK. Association of plasma methotrexate, neutropenia, hepatic dysfunction, nausea/vomiting and oral mucositis in children with cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008 May;17(3):306-11.
115. Cheng KK, Lee V, Li CH, Goggins W, Thompson DR, Yuen HL, Epstein JB. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol*. 2011 Mar;47(3):153-62. Epub 2011 Jan 8.
116. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol*. 2010 Jun;46(6):452-6. Epub 2010 Apr 18.
117. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999 Sep;88(3):273-6.

118. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Is the pathobiology of chemotherapy-induced alimentary tract mucositis influenced by the type of mucotoxic drug administered? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009 Jan;63(2):239-51. Epub 2008 Mar 20.
119. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol.* 2003 Mar;66(3):253-62.
120. Myoken Y, Sugata T, Myoken Y, Kyo T, Fujihara M, Mikami Y. Antifungal susceptibility of *Aspergillus* species isolated from invasive oral infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Feb;87(2):174-9.
121. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya LS. Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr.* 2008 Jan;45(1):47-51.

Anexos



ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA LA PREVENCIÓN DE MUCOSITIS BUCAL CON DOSIS SUBANTIMICROBIANAS DE DOXICICLINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA BAJO QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.

Identificación _____ Nombre: _____ Género: _____
 Edad: _____ Fecha nacimiento: ___/___/___ Escolaridad: _____ Ocupación: _____
 Fecha basal: ___/___/___ Fecha final: ___/___/___ Expediente INCAn: _____
 CSE: _____

Tipo de leucemia: LLA () LMA () LH () Fecha diagnóstico: ___/___/___
ESQUEMA QUIMIOTERAPIA Esquema
 Primera vez () - 7+3 () Fecha inicio: ___/___/___
 Subsecuente () - H-CVAD-A () Fecha término: ___/___/___
 - H-CVAD-B ()
 - 0195-A 0195-B ()
 - Otros () _____

Tabaco
 No ()
 Fumador () Edad inicio _____ Duración _____ C/día _____ C/sem _____ C/año _____ Total consumo _____
 Ex-fumador () Edad inicio _____ Edad fin _____ Duración _____ C/día _____ C/sem _____ C/año _____ Total consumo _____

Alcohol
 No ()
 Bebedor () Edad inicio _____ Duración _____ UB/sem _____ UB/año _____ Total consumo _____
 Ex-bebedor () Edad inicio _____ Edad fin _____ Duración _____ UB/sem _____ UB/año _____ Total consumo _____
 Vino () Licor () Tequila () Cerveza () Pulque () Mezcal () Otro: _____
 vino: 125 ml, tequila: 30 ml, ron: 30 ml, mescal: 30 ml, licor: 30 ml, cerveza: 330 ml, brandy: 30 ml, pulque: 330 ml.

Valores de laboratorio basales: Fecha: ___/___/___
 Eritrocitos _____ Leucocitos totales _____ Linfocitos totales _____
 Neutrófilos _____ Plaquetas _____ Albúmina _____
 Neutropenia: No () Si () Leve () >500-1500 Grave () 100-500 Muy grave () <100

Uso de prótesis: No () Si () Total () Parcial ()
Índice de higiene bucal simplificado

16 (Bucal) <input type="radio"/>	11 (Bucal) <input type="radio"/>	26 (Bucal) <input type="radio"/>
26 (Bucal) <input type="radio"/>	31 (Bucal) <input type="radio"/>	36 (Lingual) <input type="radio"/>

0: No hay depósitos/pigmentación, 1: Depósitos/pigmentación 1/3, 2: Depósitos/pigmentación >1/3 y <2/3, 3: Depósitos/pigmentación >2/3.

IHOS: $\frac{\quad}{6} = \square$



ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA LA PREVENCIÓN DE MUCOSITIS BUCAL CON DOSIS SUBANTIMICROBIANAS DE DOXICICLINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA BAJO QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.

Identificación _____ Nombre: _____ Fecha: ___ / ___ / ___
 Exp. INCan: _____ Ambulatorio () , Hospitalizado () Cama _____ Visita No. _____

Localización	Úlcera				Pseudomembrana				Eritema			Total
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Labio superior	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Labio inferior	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Carrillo derecho	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Carrillo izquierdo	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Lengua lateral/ventral der.	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Lengua lateral/ventral izq.	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Piso de boca	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Paladar blando/istmo fauces	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Paladar duro	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
TOTAL Parcial												
Total Ulc/Pseudo												
TOTAL												

Ulceración/Pseudomembrana: 0=no, 1= < 1cm², 2 = 1-3 cm², 3 = >3cm². Eritema: 0= no, 1= No severa, 2= Severa

Valores de laboratorio: Fecha: ___ / ___ / ___
 Eritrocitos _____ Leucocitos totales _____ Linfocitos totales _____
 Neutrófilos _____ Plaquetas _____ Albúmina _____
 Neutropenia: No () Si () Leve () >500-1500 Grave () 100-500 Muy grave () <100
 Fecha inicio: ___ / ___ / ___ Duración: _____
 Fiebre: No () Si () Fecha inicio: ___ / ___ / ___ Duración: _____

Intensidad actual del dolor: _____
 Sin dolor _____ Dolor muy intenso _____

Capacidad para deglutir: _____
 Sin problemas para deglutir _____ Incapacidad total para deglutir _____

Capacidad para ingerir alimentos sólidos y líquidos: _____
 1) Normal; 2) Únicamente alimentos suaves sólidos; 3) Únicamente líquidos; 4) Ninguno

Medición de flujo salival _____ mm

Xerostomía objetiva Si () No ()
 Xerostomía subjetiva Si () No ()

Frotis *Candida* sp Si () No () Resultado _____
 Frotis VHS Si () No () Resultado _____

Observaciones: _____

