



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD**

**INCIDENCIA DE COMPLICACIONES DE LA MUCOSA BUCAL
EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA BAJO
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN**

Que para obtener el grado de

Maestra en Patología y Medicina bucal

P R E S E N T A

ILEANA DEL ROSARIO HURTADO CASTILLO

Comité Tutorial

Co-Directora: Velia Aydée Ramírez Amador

Co-Directora: Gabriela Anaya Saavedra

Asesora: María Esther Irigoyen Camacho

Asesora: Ana Florencia Ramírez Ibargüen

México, DF., junio 2013

El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Unidad Xochimilco

Aprobó la tesis que presentó

Ileana del Rosario Hurtado Castillo

El 3 de junio del año 2013

Co-Directora: Dra. Velia Aydée Ramírez Amador _____

Co-Directora: Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra _____

Asesora: Dra. María Esther Irigoyen Camacho _____

Asesora: Dra. Ana Florencia Ramírez Ibargüen _____

Presidenta: Dra. Estela de la Rosa García _____

Secretaria: Dra. Claudia Haydée González de la Rosa _____

Vocal: Dr. Sergio Ponce de León Rosales _____

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

ÍNDICE

Índice de Cuadros.....	I
Índice de Figuras.....	II
Abreviaturas.....	III
Resumen.....	V
1 Antecedentes.....	1
1.1 Leucemia.....	1
1.2 Leucemia aguda.....	1
1.2.1 Clasificación.....	2
1.2.2 Epidemiología.....	3
1.2.3 Factores de riesgo.....	3
1.2.4 Diagnóstico.....	4
1.2.5 Tratamiento.....	5
1.2.6 Pronóstico.....	6
1.3 Complicaciones bucales asociadas a la quimioterapia.....	8
1.3.1 Infecciones.....	8
1.3.1.1 Infecciones micóticas.....	8
1.3.1.2 Infecciones virales.....	11
1.3.2 Mucositis bucal.....	13
1.3.2.1 Incidencia.....	14
1.3.2.2 Patogénesis.....	14
1.3.2.3 Características clínicas.....	17
1.3.2.4 Diagnóstico.....	18
1.3.2.5 Factores de riesgo.....	20
1.3.2.6 Manejo de la mucositis bucal.....	21
1.3.3 Hiposalivación/Xerostomía.....	25
2 Planteamiento del problema.....	27
3 Justificación.....	28
4 Objetivos.....	29
4.1 Objetivo general.....	29
4.2 Objetivos específicos.....	29
5 Material y métodos.....	30
5.1 Criterios de inclusión.....	30
5.2 Criterios de exclusión.....	30

5.3	Criterios de eliminación.....	31
5.4	Procedimientos clínicos.....	31
5.5	Variables.....	34
5.6	Análisis estadístico.....	34
5.7	Consideraciones bioéticas.....	35
6	Resultados.....	36
7	Discusión.....	56
8	Conclusiones.....	63
9	Referencias bibliográficas.....	64
10	Anexos.....	81
	Anexo I. Carta de consentimiento de participación en el estudio.....	81
	Anexo II. Fichas de recolección de datos.....	83
	Anexo III. Operacionalización del consumo de tabaco y alcohol.....	86
	Anexo IV. Orden sistemático para el examen bucal.....	87
	Anexo V. Índice de higiene bucal simplificado.....	90
	Anexo VI. Índice OMAS.....	91
	Anexo VII. Operacionalización de variables.....	92

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1.	Características demográficas y clínicas de 80 pacientes con LA bajo QT.....	41
Cuadro 2.	Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin LB.....	42
Cuadro 3.	Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin CB.....	43
Cuadro 4.	Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin lesiones por VHS.....	44
Cuadro 5.	Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin MB.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Lesiones causadas por CB.....	46
Figura 2.	Lesiones por VHS localizadas intrabucalmente.....	46
Figura 3.	Lesiones causadas por MB.....	47
Figura 4.	Promedio de OMAS por visita en 12 pacientes con LA que desarrollaron MB.....	48
Figura 5.	Análisis de varianza múltiple entre la presencia de LB y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival.....	49
Figura 6.	Análisis de varianza múltiple entre la presencia de CB y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival.....	50
Figura 7.	Análisis de varianza múltiple entre la presencia de lesiones por VHS y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival.....	51
Figura 8.	Análisis de varianza múltiple entre la presencia de MB y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival.....	52
Figura 9.	Análisis de sobrevida de Kaplan Meier para el desarrollo de CB en 28 pacientes.....	53
Figura 10.	Análisis de sobrevida de Kaplan Meier para el desarrollo de VHS en 15 pacientes.....	54
Figura 11.	Análisis de sobrevida de Kaplan Meier para el desarrollo de MB en 12 pacientes	55

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
CB	Candidiasis bucal
COX-1	Ciclooxigenasa 1
COX-2	Ciclooxigenasa 2
EAV	Escala análoga visual
HTLV-1	Virus linfotrópico humano tipo 1
IL-1B	Interleucina 1B
IL-6	Interleucina 6
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
INCMNSZ	Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”
IHOS	Índice de higiene bucal simplificado
LA	Leucemia aguda
LB	Lesiones bucales
LAB	Leucemia aguda bifenotípica
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LMA	Leucemia mieloblástica aguda
MANOVA	Análisis de varianza múltiple
MASCC/ISOO	Asociación Multinacional para el Apoyo del Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Bucal
MB	Mucositis bucal
NF-kB	Factor nuclear kappa B
OMAS	Escala de valoración de la mucositis bucal
OMS	Organización mundial de la salud

QT	Quimioterapia
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RT	Radioterapia
SNC	Sistema nervioso central
TCHP	Trasplante de células hematopoyéticas progenitoras
TNF	Factor de necrosis tumoral
UAM-X	Universidad Autónoma Metropolitana- Xochimilco
VHS	Virus del herpes simple

RESUMEN

Introducción. Las lesiones bucales (LB) son complicaciones frecuentes en pacientes con leucemia aguda (LA) bajo quimioterapia (QT), debido a su mayor susceptibilidad, infecciones oportunistas como candidiasis bucal (CB), lesiones por virus del herpes simple (VHS) y para el desarrollo de mucositis bucal (MB).

Objetivos. Determinar la incidencia de complicaciones bucales en individuos con LA bajo QT de inducción y su asociación con características demográficas y clínicas.

Método. Se incluyeron pacientes adultos (>15 años) con LA bajo QT de inducción, tratados en el Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología (Sept. 2010-junio 2012). Los participantes, previo consentimiento informado, fueron evaluados antes del inicio de la QT y cada tercer día durante 21 días después del inicio de QT. Se emplearon dos índices (OMAS y OMS) para medir MB y una escala análoga visual para dolor y capacidad para deglutir. El diagnóstico de CB y de lesiones por VHS se confirmó con frotis citológico. Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron del expediente médico. Se emplearon las pruebas de Chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher y MANOVAS para determinar asociaciones, y el modelo de sobrevida de Kaplan-Meier, para identificar la probabilidad de permanecer libre de LB después de la QT. Se empleó el paquete JMP V10 Statistical Analysis System, STATA y SPSS V15.

Resultados. Se incluyeron 80 pacientes, el 50% mujeres, el 50% desarrollo algún tipo de LB: CB (35%), infección por VHS (18.7%) y MB (15%). La mediana para el índice OMAS fue de 3.2 (Q_1 - Q_3 : 2.0-4.0). Los niveles de flujo salival se mantuvieron estables (Med: 45.0 mm/5 min). En todos los pacientes se observó una disminución de leucocitos durante el seguimiento ($p=0.0040$). Los pacientes con CB y MB, presentaron niveles de albúmina sérica bajos desde la visita basal, en comparación con los pacientes que no desarrollaron estas lesiones ($p=0.0109$ y $p=0.0078$). No se observó asociación

entre el desarrollo de LB con características basales, conteo de neutrófilos y flujo salival.

Conclusiones. Es importante la evaluación constante en busca de signos tempranos de LB para instaurar terapéuticas oportunas. La incidencia de MB en el presente estudio fue baja (15%), pero su presentación clínica fue severa (OMAS 3.2). Es necesario el desarrollo de estudios que ofrezcan alternativas terapéuticas en los pacientes con LA bajo QT de inducción, particularmente para MB.

1. Antecedentes

1.1 Leucemia

La leucemia es un grupo de neoplasias malignas derivadas de las células hematopoyéticas, que se origina de la médula ósea y afecta la sangre periférica.¹ En general, se clasifican de acuerdo a su curso clínico (aguda o crónica) y a su origen celular (linfoide o mieloide).^{2,3} En todas las edades, a nivel mundial, la tasa de incidencia por año es de 5.2 casos por cada 100,000 habitantes (5.7 en hombres y 4.6 en mujeres).⁴ En México, la incidencia anual por cada 100,000 habitantes es de 5.6 (6.1 en hombres y 5.1 en mujeres).⁴ En relación a la mortalidad, a nivel mundial, la tasa es de 3.8 casos por cada 100,000 habitantes por año (4.2 en hombres y 3.4 en mujeres);⁴ en México, es de 4.2 (4.7 en hombres y 3.8 en mujeres), alcanzando su máximo nivel en el grupo de 65 años y más,⁵ siendo ésta de 15.2 casos por cada 100,000 habitantes por año (18.1 en hombres y 12.9 en mujeres).⁴

1.2. Leucemia aguda

La leucemia aguda (LA) resulta de la proliferación excesiva de una clona de células hematopoyéticas anormales, con alteraciones en la diferenciación, regulación y programación de la muerte celular o apoptosis. Se caracteriza por la proliferación excesiva de células inmaduras llamadas blastos, que se encuentran tanto en la médula ósea como en la sangre periférica.^{1,2}

La multiplicación de las células leucémicas a expensas de las células hematopoyéticas normales, origina falla medular y citopenia. Al tener un curso agresivo, puede causar la muerte en días o semanas, generalmente como resultado de infecciones, hemorragias o ambas.^{1,2}

1.2.1 Clasificación

Para la clasificación de la LA, el sistema más extensamente aceptado es el propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2008.³ La LA es clasificada de acuerdo al tipo de células hematopoyéticas afectadas, si el defecto se originó y se expresa en la línea de diferenciación linfoide, se llama leucemia linfoblástica aguda (LLA), pero si es en la línea de diferenciación mieloide, se llama leucemia mieloblástica aguda (LMA); si la leucemia es bifásica y presenta características de LLA o LMA, entonces se denomina leucemia aguda bifenotípica (LAB).¹⁻³

Leucemia linfoblástica aguda (LLA). La LLA se caracteriza por la proliferación excesiva de linfoblastos (linaje B o T),^{6,7} los cuales experimentan una detención en la maduración durante las etapas tempranas del desarrollo.^{1,7,8}

Leucemia mieloblástica aguda (LMA). Este tipo de LA resulta de la transformación clonal de precursores hematopoyéticos, a través de la adquisición de rearrreglos cromosómicos y múltiples mutaciones genéticas.⁹

En la LMA hay presencia de precursores de células mieloides, eritroides, megacariocíticos y monocíticos; en consecuencia se produce reducción de los elementos hematopoyéticos normales. Se presenta acumulación de blastos leucémicos inmaduros en médula ósea, sangre periférica y algunas veces en los tejidos blandos.⁹⁻¹¹

Leucemia aguda bifenotípica (LAB) o de linaje ambiguo. La LAB, es una tipo de LA muy raro, posiblemente derivado de células hematopoyéticas pluripotenciales.¹² Se caracteriza por una población blástica que expresa simultáneamente marcadores antigénicos linfoides y mieloides; constituyendo un subgrupo poco frecuente y con peor pronóstico.^{12,13} Sus criterios diagnósticos se basan en el sistema propuesto por el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL),¹⁵ adoptado por la OMS en el 2001.¹⁶ La más reciente edición de la clasificación de la OMS (2008),

estableció y publicó nuevos criterios para su diagnóstico. La OMS también adoptó una nueva designación para este tipo de leucemia, ahora es llamada leucemia de linaje ambiguo.¹²

1.2.2 Epidemiología

A nivel mundial, la incidencia anual de LLA es de aproximadamente 1.6 casos por cada 100,000 habitantes,⁸ tiene una distribución bimodal con un pico entre los 2 y los 5 años de edad, y un segundo pico alrededor de los 50 años.^{1,17} Representa cerca del 80% de las LA en niños y solamente en el 20% de las diagnosticadas en adultos.^{1,17}

La incidencia de LMA es de 2.7 casos por cada 100,000 habitantes por año. Es la LA más común en adultos, cerca del 80%.^{1,11}

Ambos tipos de LA son ligeramente más frecuentes en hombres y en personas con ancestros europeos.¹

1.2.3 Factores de riesgo

Los eventos patogénicos precisos que llevan al desarrollo de LA son desconocidos,^{1,11,17} aunque algunos reportes sugieren que cerca del 5% de las LLA pudieran tener un componente hereditario.¹⁷ Entre los factores asociados al desarrollo de LA se encuentran la exposición a radiación ionizante, síndromes genéticos (síndrome de Down, síndrome de Bloom, ataxia-telangiectasia, anemia de Fanconi y síndrome de Nijmegen), síndromes mieloproliferativos, exposición a benceno, petróleo y algunas drogas quimioterapéuticas, así como a algunos virus (Epstein-Barr y el HTLV-1).^{1,8,10,11,17} Entre los agentes antineoplásicos asociados al desarrollo de LMA se encuentran las antraciclinas y epipodofilotoxinas que pueden causar anormalidades citogenéticas,^{1,11}

así mismo algunos agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II, se han asociado a pérdida, delección o rearrreglos cromosómicos.¹

1.2.4 Diagnóstico

La LA es clínica y biológicamente una enfermedad heterogénea, con diferentes subtipos morfológicos y citogenéticos.¹¹ La mayoría de los pacientes se presentan con características clínicas secundarias a pancitopenia causada por la infiltración de los blastos leucémicos a la médula ósea; y se caracteriza por presencia de fatiga, astenia, palidez, disnea, dolor óseo y taquicardia. La trombocitopenia concomitante puede causar hematomas y petequias en piel y mucosas, así como hemorragias. El riesgo de infecciones se incrementa debido a los conteos bajos de leucocitos. Algunos pacientes presentan infiltrado leucémico en las encías o en la piel, produciendo hipertrofia gingival o cutis leucémico, en algunos casos ocurre hepato y esplenomegalia.^{1,2,8,11,17}

El diagnóstico inicia con una apropiada historia, un examen físico completo y el análisis de sangre periférica. El siguiente paso diagnóstico es la biopsia y aspirado de la médula ósea para realizar la evaluación morfológica, el inmunofenotipo (por citometría de flujo), así como estudios de inmunohistoquímica, citogenéticos y moleculares, lo anterior permite definir el linaje celular y el grado de maduración, con lo cual se puede establecer el pronóstico de los pacientes.^{1,8,10,11,17}

Para hacer un diagnóstico de LA (LLA o LMA), se solicita el siguiente inmunofenotipo:^{8,10}

- Marcadores de células tempranas: CD34, CD117, CD45, HLA, TdT
- Marcadores de células B: CD19, CD79a, CD22, CD10, cIgM, sIgM
- Marcadores de células T: CD3, CD5, CD2, CD1a, CD7
- Marcadores mieloides: CD14, CD33, CD15, CD61, MPO

La punción lumbar es recomendada en pacientes con síntomas neurológicos, conteo de leucocitos mayores a los 100,000 o subtipo monocítico.^{1,11}

1.2.5 Tratamiento

El tratamiento de la LLA consiste en quimioterapia (QT), la cual se realiza en varias fases: la fase de inducción (remisión), la fase de consolidación y la terapia de continuación o mantenimiento (para eliminar la enfermedad residual). Es dirigido también al sistema nervioso central (SNC), por medio de profilaxis, para prevenir recurrencias atribuidas a células leucémicas localizadas en este sitio. En algunos casos, luego de la QT, es necesario el trasplante de células hematopoyéticas (TCHP) de tipo alogénico. El objetivo de la fase de inducción es erradicar más del 99% de células leucémicas, logrando la remisión y restauración de la hematopoyesis normal. La terapia estándar logra la remisión completa en el 80 al 90% de los pacientes. Los regímenes de inducción típicamente incluyen la administración de un glucocorticoide (prednisona o dexametasona) y de agentes quimioterapéuticos como: ciclofosfamida, vincristina, asparaginasa y antraciclinas.^{1,17}

La LLA se trata con el esquema Hiper CVAD/MTX-araC,⁸ usado con éxito en otros centros;¹⁸ cada fase se aplica en cuanto exista recuperación hematológica con previa toma de aspirado de médula ósea para evaluar la respuesta y descartar persistencia o recurrencia.⁸ El esquema Hiper CVAD/MTX-ara-C, fase A consiste en:^{8,18}

- Ciclofosfamida: 300 mg/m² IV en infusión para 3 horas cada 12 horas, los días 1 a 3 (un total de 6 dosis).
- Vincristina: 2 mg IV los días 4 y 11.
- Doxorrubicina: 50 mg/m² en infusión para 24 horas, el día 4.
- Dexametasona: 40 mg IV u oral, cada 24 horas del día 1 al 4 y del día 11 al 14.

- Mesna: Reposición al 100% en infusión para 24 horas (600 mg/m^2), iniciando junto con ciclofosfamida y terminando 6 horas posterior a última dosis.

El esquema Hiper CVAD/MTX-ara-C, fase B consiste en: ⁸

- Metotrexato: 200 mg/m^2 IV en infusión para 2 horas, seguido de 800 mg/m^2 IV para 22 horas (día 1).
- Ácido folínico: al término del metotrexato, 50 mg una dosis y posteriormente 15 mg IV cada 6 horas por 6 dosis.
- Ara-C: 3 g/m^2 en infusión para 2 horas cada 12 horas por 4 dosis los días 2 y 3.
- Metilprednisolona: 50 mg IV cada 12 horas del día 1 al 3.

El tratamiento convencional para la LMA tiene dos fases: la fase de inducción y la fase de consolidación.^{1,11} A más de 30 años de su introducción, la combinación citarabina (de 100 a 200 mg/m^2) durante 7 días y 3 días de bolos de una antraciclina, generalmente daunorrubicina o idarubicina (esquema 7+3) es aún el régimen estándar para la fase de inducción.^{1,11} En pacientes menores de 60 años, la remisión completa se logra del 30 al 40%.¹ La fase de inducción consiste en daunorrubicina 60 mg/m^2 por día durante 3 días, citarabina 100 mg/m^2 infusión continua por día durante 7 días (Esquema 7+3).¹⁰ En base a la respuesta se da un segundo esquema 7+3. Una vez que se alcanzó la remisión completa se inicia la terapia de consolidación con altas dosis de citarabina.¹⁰

1.2.6 Pronóstico

En el caso de la LLA, los factores pronósticos en el momento del diagnóstico, incluyen la edad, el conteo de leucocitos, el inmunofenotipo, las anormalidades citogenéticas y moleculares, y la afección al SNC. Los factores pronósticos basados en la respuesta al tratamiento incluyen: el tiempo a la remisión completa y la detección de enfermedad residual mínima. Los pacientes menores de 35 años tienen un pronóstico favorable. En

pacientes menores de 60 años, la cura se logra del 30 al 40%. En contraste, sólo del 10 al 15% de los individuos entre 60 y 70 años y el 5% de los pacientes mayores de 70 años logra una sobrevida a largo plazo.^{1,17,19}

En el caso de la LMA, los factores más importantes a considerar para un pronóstico favorable incluyen: ser menor de 50 años, tener un conteo de leucocitos al diagnóstico menor de 30,000, la ausencia de historia de QT, radioterapia (RT) o de antecedentes de desórdenes hematológicos (como síndrome mielodisplásico);^{1,19} padecer de leucemia mieloblástica con predominio de eosinófilos y granulocitos en la médula ósea y leucemia aguda promielocítica.¹⁰ También se considera de buen pronóstico presentar los siguientes cariotipos: t(8:21) (q22;q22), inv(16) (p13q22) y t(16,16)(p13;q22).^{1,10,17} En este caso se estima que la sobrevida a cinco años es del 55 al 65%.¹

Los pacientes con cariotipo normal, es decir: +8, t(9;11) (p22;q23), pertenecen al grupo de riesgo intermedio; cerca del 40% de los casos de LMA tienen un cariotipo normal.^{1,10} En ellos se estima que a cinco años sobrevive entre el 38 y 40%.¹

Entre los factores considerados para un pronóstico desfavorable se encuentran: ser paciente mayor de 60 años, un conteo de leucocitos al diagnóstico mayor de 30,000, historia de QT, RT, exposición a cancerígenos conocidos y antecedentes de desórdenes hematológicos (como síndrome mielodisplásico).^{1,11} Las variantes eritroide y megacarioblástica, así como los cariotipos complejos y/o monosomías son consideradas de pronóstico adverso [-5, 5q-, -7, 7q-, 11q23, no t(9;11), inv (3) (q21q26.2), t(3;3) (q21;q26.2), t(6;9) (p23q34), t (9;22)].¹⁰ La sobrevida a cinco años se estima que es del 11 al 15%.¹

Los pacientes mayores de 60 años son más susceptibles a padecer complicaciones asociadas con el tratamiento, debido a comorbilidades como diabetes, enfermedad coronaria, entre otras, lo que contribuye a un pobre pronóstico.^{10,19}

1.3 Complicaciones bucales asociadas a la quimioterapia

Las lesiones bucales (LB) son una complicación común en los pacientes con tratamiento oncológico.²⁰⁻²⁴ La QT empleada en el tratamiento de la LA tiene la capacidad producir efectos adversos, como resultado de la mielosupresión y de la estomatotoxicidad que ésta produce. Los pacientes cursan con dolor e incapacidad funcional, disminuyendo su calidad de vida e incrementando la morbilidad y la mortalidad.^{21,22,25,26} Entre las complicaciones asociadas a la QT que se presentan más frecuentemente a nivel de cavidad bucal se encuentran las infecciones,²¹⁻²⁴ mucositis bucal^{21-24,27} e hiposalivación/xerostomía^{22-24,27}

1.3.1 Infecciones

Las infecciones en pacientes con LA, son una importante causa de morbilidad y mortalidad, a pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y terapias antimicrobianas,²⁸ debido a la inmunosupresión generada tanto por la enfermedad como por el efecto de los agentes quimioterapéuticos empleados en su tratamiento.^{20,22,27} Entre las infecciones que el paciente bajo QT puede padecer a nivel de mucosa bucal se encuentran las infecciones micóticas^{22-24,28,29} y las virales.^{22-24,28,30}

1.3.1.1 Infecciones micóticas

Ciertos microorganismo como *Candida albicans*, son habitantes comensales de la cavidad bucal que en condiciones normales co-existen con otros microorganismos de la flora normal sin causar enfermedad.^{29,31} La colonización y la infección ocurren bajo circunstancias en las que el medio local o sistémico es alterado, produciéndose su crecimiento excesivo; dicha alteración puede ser el resultado de la inmunosupresión, hiposalivación, desequilibrio en la flora bucal o daño local a los tejidos.²⁹ Los pacientes

con QT tienen un alto riesgo para el desarrollo de infecciones micóticas de tipo oportunista,^{22,29,31} y la candidiasis es la infección micótica oportunista más frecuente.^{22,24,29} Las formas más frecuentes de candidiasis bucal (CB) reportadas en pacientes bajo QT son la pseudomembranosa y la eritematosa; la variante hiperplásica es raramente reportada.^{29,32-34}

Candidiasis pseudomembranosa. Se presenta en forma de placas o pseudomembranas confluentes, blanquecinas o blanco-amarillentas, de apariencia aterciopelada, que pueden ser removidas con alguna presión, dejando por debajo una zona eritematosa que puede sangrar fácilmente. Algunas veces puede estar acompañada por ardor, dolor y disgeusia.^{29,32,35}

Candidiasis eritematosa. Se presenta como un área intensamente inflamada y roja a nivel de la mucosa bucal, es común ver afectado el dorso de la lengua y el paladar, simultáneamente. Cuando afecta el dorso de la lengua puede llevar a la pérdida difusa de las papilas filiformes, produciendo una apariencia lisa y roja, acompañada de incomodidad y disgeusia.^{29,32}

La CB puede resultar en dolor, disgeusia, anorexia, malnutrición y diseminación esofágica, produciendo disfagia; pudiendo perjudicar la ingesta nutricional, que en esta población es vital, llegando incluso a afectar los resultados del tratamiento quimioterapéutico.^{24,29} En un estudio realizado en México,³⁶ en el que se evaluaron a 29 pacientes con LA bajo QT, se reportó una prevalencia de CB de 27.6%. Lalla *et al.*,²⁹ realizaron una revisión sistemática de la literatura con el objetivo de determinar la prevalencia clínica de infecciones micóticas en pacientes bajo tratamiento para el cáncer; reportaron que la prevalencia de CB en pacientes con malignidades hematológicas bajo QT fue de 38%. También evaluaron la prevalencia de colonización por especies de *Candida*, siendo la más frecuente la *Candida albicans*, que en promedio

es de 46.2%, seguida de la *Candida tropicalis* (16.6%), la *Candida glabrata* (5.5%) y *Candida krusei* (3%). Las diferentes implicaciones de la colonización ante la infección, muestra la necesidad de mantenerse alerta ante los signos de infección micótica, en pacientes bajo QT,^{24,29,32} ya que a causa de la inmunosupresión es importante mantener una vigilancia permanente, para evitar la diseminación a la circulación sistémica, debido a que ésta puede llegar a ser fatal en pacientes neutropénicos.^{29,32,37} *Candida albicans* es la especie más comúnmente envuelta en el desarrollo de la CB, y su diseminación sistémica es poco probable, otras especies de *Candida*, particularmente *Candida tropicalis*, presentan predilección por invasión sistémica en pacientes neutropénicos.^{29,37}

Los estudios sobre la eficacia de los agentes sistémicos como tratamiento antimicótico proveen resultados consistentes, especialmente fluconazol, que ha demostrado eficacia en la prevención de las infecciones clínicas por hongos y en la reducción de la colonización bucal, en pacientes recibiendo QT.^{38,39}

La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁴⁰ y la guía de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID),⁴¹ recomiendan el uso de fluconazol como primer línea terapéutica para el manejo de candidiasis orofaríngea de moderada a severa. Para las infecciones resistentes al fluconazol, ambas guías recomiendan el uso de otros azoles (itraconazol, posaconazol y voriconazol).^{40,41} En casos muy severos o refractarios puede estar indicado el empleo intravenoso de equinocaninas o anfotericina B.⁴¹ El uso de estos agentes sistémicos puede ser limitado, debido a sus efectos secundarios, particularmente la anfotericina B.^{24,29,40} Para formas leves de candidiasis orofaríngea, ambas guías recomiendan el uso de agentes tópicos como nistatina,^{40,41} clotrimazol⁴⁰ o miconazol.⁴¹ El uso profiláctico de antimicóticos es recomendado únicamente en pacientes receptores de TCHP, los pacientes con LA bajo QT de inducción no lo requieren.⁴¹

1.3.1.2 Infecciones virales

Las infecciones virales bucales en los pacientes bajo QT están asociadas a la familia de los herpesvirus (virus del herpes simple [VHS], virus varicela zoster [VVZ], virus Epstein Barr [VEB] y citomegalovirus [CMV]).^{22,30} Debido a que estos pacientes presentan inmunosupresión, estas infecciones pueden llegar a ser severas y debilitantes, causando dolor e incomodidad, conduciendo a la disminución en la ingesta de alimentos y líquidos, lo que puede llevar a la deshidratación y malnutrición, empeorando el cuadro clínico.^{30,42} El diagnóstico temprano es importante, ya que un tratamiento oportuno puede evitar la probabilidad de diseminación; siendo la encefalitis una de las principales complicaciones.^{24,30}

El VHS tipo I y II, comúnmente causan lesiones mucocutáneas en pacientes con malignidades hematológicas (el tipo I más frecuentemente).⁴³ Después de la infección primaria, el VHS permanece latente en las células neuronales de los ganglios nerviosos sensoriales, en el caso de la cavidad bucal, el VHS permanece latente en el ganglio trigémino.^{43,44} Más del 80% de los pacientes con leucemia son seropositivos para VHS.⁴³ La reactivación es frecuente en pacientes con LA bajo QT de inducción y en pacientes con TCHP,⁴³ siendo considerada una de las infecciones oportunistas más frecuentes en estos pacientes.^{22,24,42,44-46} En pacientes con LA, la reactivación generalmente está asociada con lesiones mucocutáneas localizadas en la región orofacial (85-90%)⁴³ causando lesiones en la unión entre el bermellón y la piel (herpes labial) o intrabucalmente, sobre mucosa queratinizadas adherida a periostio, como paladar duro y encía (en pacientes sanos, el herpes intrabucal es raro).⁴⁴ Las lesiones recurrentes inicialmente se presentan como máculas rojas que rápidamente se convierten en vesículas, que luego se ulceran y finalmente forman costras (o pseudomembranas, cuando se encuentra intrabucalmente).⁴⁴ En pacientes inmunocomprometidos, la

infección puede ser atípica, es decir, más extensa y agresiva que en individuos inmunocompetentes, envolviendo cualquier sitio de la cavidad bucal (áreas queratinizadas y no queratinizadas), extendiéndose en algunos casos a la orofaringe; sanando lentamente y llegando a ser extremadamente dolorosa.^{22,24,44,47-49} Si bien en pacientes sanos, la infección se resuelve en uno a diez días,⁴⁴ en pacientes con LA bajo QT se ha reportado una duración de hasta 16 días,⁴² debido a estas características atípicas puede confundirse con mucositis o úlceras aftosas.^{22,49} Los síntomas inmediatamente se resuelven y las lesiones sanan después del tratamiento antiviral de tipo sistémico.⁴⁴ Se ha reportado que la diseminación viral por medio de la saliva ocurre en la mayoría de los pacientes seropositivos bajo QT mielosupresiva.²⁴

En México, en el estudio realizado por Ramírez-Amador *et al.*,³⁶ en el que se evaluaron a pacientes con LA bajo QT, las lesiones por VHS se presentaron en cuatro (13.8%) de los 29 pacientes evaluados. Sin embargo, Elad *et al.*,³⁰ reportó que las lesiones por VHS, se presentaron en un 50% de los pacientes con malignidades hematológicas bajo QT; a diferencia de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con RT, donde la prevalencia es casi nula.^{24,30,50}

Previo a la disponibilidad de terapias antivirales efectivas, las infecciones recurrentes por VHS, eran una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos.⁴⁴ El aciclovir es el tratamiento de elección en el caso de presentarse infección por VHS en pacientes con LA bajo QT, considerando al valaciclovir o famciclovir como alternativas.⁴³ En caso de ser una infección localizada se recomienda emplear aciclovir vía oral, en dosis de 200 a 400 mg, cinco veces al día durante diez días; también se puede emplear famciclovir 500 mg, dos veces al día⁴³ o de 500-1000 mg valaciclovir dos veces al día.^{22,44} Para infecciones mucocutáneas severas o con diseminación visceral, la terapia de elección es el aciclovir intravenoso,

empleándose 250 mg/m² o 5 mg/kg cada ocho horas por siete a diez días. Para tratar infecciones resistentes al aciclovir, se recomienda el foscarnet, como tratamiento alteranativo en pacientes con LA.^{22,24,43} En pacientes con TCHP, se ha reportado resistencia incluso al foscarnet, por lo que en esos casos, se recomienda el empleo de cidofovir.⁴³ El uso profiláctico de antivirales es recomendado únicamente en pacientes receptores de TCHP, con relación a los pacientes con LA bajo QT de inducción, en algunos casos puede ser considerado.⁴³

1.3.2 Mucositis bucal

La mucositis bucal (MB) es uno de los efectos secundarios más frecuentes, debilitantes, severos y dolorosos asociados con la terapia del cáncer.^{22,23,27,51-58} Se define como la inflamación de la mucosa bucal, resultado de la terapia contra el cáncer, manifestándose con atrofia, eritema y ulceración, con la formación o no de pseudomembranas.^{52,57,58} Su patogénesis es multifactorial y compleja.⁵³ Se encuentra asociada tanto a la QT, como a la RT a nivel de cabeza y cuello.^{51,55}

Aunque no es una complicación fatal,⁵⁴ tiene un alto impacto en la calidad de vida del paciente ya que perjudica la habilidad de comer, deglutir y hablar, pudiendo llegar a empeorar el cuadro clínico y el estado nutricional, así como aumentar el uso de recursos (alimentación parenteral, más días de hospitalización y medicamentos), costos económicos y en algunos casos afectar indirectamente los resultados del tratamiento quimioterapéutico, ya que su presencia puede conducir a la reducción de la dosis de QT, realizándose inadecuadamente el tratamiento contra el cáncer.^{51,53-56}

1.3.2.1 Incidencia

La incidencia de la MB es variable, en pacientes bajo QT, su frecuencia y severidad esta principalmente determinada por el tipo y dosis del agente quimioterapéutico empleado.⁵¹ Existe una gran cantidad de drogas citotóxicas que se encuentran asociadas al desarrollo de MB,⁵⁹ como el 5-fluoracilo, cisplatino, etopósido y melfalán, el metotrexato, doxorubicina, vinblastina y taxanos.^{51,59}

En estudios realizados en pacientes adultos con LA y otras malignidades hematológicas, la incidencia de MB, varía del 19.4%⁶⁰ al 64%.⁶¹ En México, en el estudio realizado en pacientes con LA bajo QT,³⁶ se reportó una incidencia de 41.4%. En pacientes que reciben TCHP tipo alogénico, las cifras son mucho más altas, ya que van del 75%⁵¹ al 100%.⁵⁵

1.3.2.2 Patogénesis

Actualmente se conoce que la MB no es solamente el resultado del daño directo sobre la células basales del epitelio, sino que es la consecuencia de un complejo proceso de fenómenos biológicos, que inician inmediatamente después de la administración de la QT (o la RT) y que se llevan a cabo tanto en el epitelio como en los tejidos submucosos, culminando en atrofia y ulceración del epitelio. Para ilustrar la secuencia biológica del desarrollo de MB, ha sido descrito un modelo de 5 fases:^{55,56,58,62,63}

- 1) Fase de iniciación (inflamatoria/vascular)
- 2) Fase de transcripción (respuesta al daño primario)
- 3) Fase de amplificación
- 4) Fase ulcerativa
- 5) Fase de cicatrización

Fase de iniciación. Empieza inmediatamente después de haber iniciado la QT o RT.⁵⁶ La caracterizan principalmente dos eventos: el primero es el daño directo al ADN, causado por la QT o RT, que puede llevar a la muerte celular inmediata de las células basales del epitelio y del tejido submucoso. El segundo evento, es quizá el más significativo y es la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el consecuente estrés oxidativo;^{56,64} que produce daño al tejido conectivo, el ADN y las membranas celulares.⁵⁵ Las ROS disparan una cascada de mecanismos biológicos, principalmente induce a dos importantes factores de transcripción: el factor nuclear Kappa B (NF- κ B) y el STAT3, ambos causan la activación de genes que están asociados con el daño a los tejidos mediado a través de citoquinas.^{56,64} Los factores de transcripción también pueden ser activados como respuesta a la activación del sistema inmune innato del huésped, que también juega un rol importante en esta fase, ya que las células en apoptosis en consecuencia del daño por la terapia contra el cáncer, pueden liberar moléculas asociadas a daño endógeno, que producen toxicidad de manera reminiscente, lo que activa la respuesta del sistema inmune innato del huésped y activar dichos factores de transcripción.^{56,58,64}

Fase de transcripción (respuesta al daño primario). La activación de numerosas vías de señalización y factores de transcripción (a causa de la QT, la RT, las ROS y las células dañadas) inicia el proceso biológico que resulta en la destrucción a las mucosas.⁵⁵ El NF- κ B, que regula la producción de moléculas que han demostrado jugar un rol importante en la patogénesis de la mucositis, como citoquinas pro-inflamatorias, moduladores de citoquinas (como TNF, IL-6, IL-1 β), moléculas de adhesión celular, factor de crecimiento endotelial, COX-1 y COX-2.^{55,56,58,64,65} Estos a su vez aumentan la permeabilidad vascular lo que incrementa el efecto de las drogas citotóxicas sobre las mucosas.²⁴ La apoptosis es una importante consecuencia del efecto del NF- κ B sobre las

células normales,⁵⁶ que entre otras causas, se debe a que éste actúa sobre la familia de genes BCL2.⁵⁶ Simultáneamente, las enzimas de la vía de la ceramida, la esfingomielinasa y la ceramida sintasa, también son activadas por medio de la terapia antineoplásica, conduciendo a apoptosis.^{55,64} Finalmente, los fibroblastos estimulan la secreción de metaloproteinasas de matriz. Este grupo de proteínas producen daño dentro de los tejidos de la submucosa y rompen la integridad de la interface, a nivel de la membrana basal, entre el epitelio y la submucosa.^{55,64} Existe un retraso entre el daño que ocurre a nivel molecular y celular y sus manifestaciones clínicas,⁵⁶ ya que aunque esta es una fase muy activa, no se observan cambios clínicos.⁶⁴

Fase de amplificación. Las moléculas inducidas por la respuesta primaria tienen la habilidad de presentar una retroalimentación positiva, alterando la respuesta local de los tejidos, produciendo daño adicional.^{55,56,58,64}

Estos procesos de retroalimentación magnifican la respuesta inicial al daño, potencializando y amplificando las señales biológicas originales.^{55,64}

Se ha mencionado la importancia del rol de la vía de las ciclooxygenas en la patogénesis de la MB. El TNF y la IL-1B inducen a la expresión de COX-2, que es una enzima clave en el proceso inflamatorio y se ha observado que sus niveles se correlacionan con el grado de severidad de la MB. Ambos, COX-1 y COX-2 median la conversión del ácido araquidónico a prostaglandina E2 (PGE2), la cual se conoce que actúa como un activador de los receptores del dolor en las neuronas, teniendo un rol importante en la patogénesis de la MB.⁶⁶

Fase de ulceración. Clínica y sintomáticamente, la fase ulcerativa es la más significativa. Las úlceras causadas por la mucositis son generalmente profundas, amplias y dolorosas, están usualmente cubiertas por una pseudomembrana, compuesta de células muertas y fibrina y son rápidamente colonizadas por las bacterias de la

cavidad bucal.^{55,56} Los microorganismos proliferan dentro de la pseudomembrana y pueden penetrar e invadir los vasos de la submucosa y producir bacteremias; en el caso de pacientes con conteos bajos de granulocitos, crea un riesgo significativo de septicemia.^{55,56,58} Adicionalmente los productos de la pared celular de las bacterias (lipopolisacáridos, ácido lipoteicoico, antígenos de pared celular, entre otros) que se encuentran en la submucosa, estimulan a los macrófagos a producir citoquinas pro-inflamatorias adicionales y a liberar metaloproteinasas de matriz, que aumenta la destrucción de los tejidos. Es durante la fase de ulceración que el infiltrado inflamatorio es más intenso, constituido por macrófagos, neutrófilos y mastocitos.^{55,64}

Fase de cicatrización. En la mayoría de los casos, las úlceras producidas por la mucositis resuelven de manera espontánea, de dos a tres semanas luego de iniciar el tratamiento. Se cree que la COX-2, expresada por los fibroblastos y por las células del endotelio vascular, juega un rol en la reconstrucción de la submucosa, ya que potencializa la angiogénesis,⁵⁵ la matriz extracelular envía señales al epitelio, para que se produzca migración, proliferación y diferenciación celular. La ruptura de la matriz extracelular de la submucosa es la causa probable de que en algunos casos la cicatrización se encuentre retrasada y en rara instancias, no ocurra del todo.^{56,64} Aún después de la reposición completa del epitelio, la estructura de la submucosa reconstruida, no es idéntica a la que se encontraba previamente al daño mucotóxico.^{55,64}

1.3.2.3 Características clínicas

El signo clínico más temprano de la MB es el eritema, localizado o generalizado, de la mucosa bucal, que se presenta de cuatro a cinco días después del inicio de la QT, el cual puede progresar a erosión o ulceración con o sin pseudomembranas (placas blancas o

amarillas no removibles);^{24,51,55} durante esta etapa los pacientes a menudo se quejan de ardor e intolerancia a las comidas muy condimentadas.^{22,51}

De siete a diez días después del inicio de la QT se desarrollan úlceras, produciendo intenso dolor e incomodidad al paciente, que perjudican la capacidad de alimentarse y hablar.^{22,51,55} La hiposalivación puede exacerbar los síntomas y causar mayores molestias.²⁴ En el caso de la MB inducida por QT, las lesiones son vistas principalmente en la mucosa móvil, es decir, mucosa yugal, mucosa labial, piso de boca, bordes laterales de la lengua e incluso la orofaríngea.^{24,51,64} El paladar duro y la encía no son susceptibles a la MB inducida por QT.^{51,55} La MB inducida por QT, dura aproximadamente una semana y generalmente sana de manera espontánea a los 21 días después del inicio de la aplicación de los agentes quimioterapéuticos.^{24,51}

1.3.2.4 Diagnóstico

La severidad de la MB varía de un leve eritema, que produce ardor y molestia en las mucosas, hasta grandes y extensas áreas ulceradas que coalescen y que causan mucho dolor, necesitando en algunos casos, altas dosis de medicamentos (opioides) para lograr una efectiva intervención.⁵⁵ Su curso clínico algunas veces puede ser complicado, particularmente en pacientes inmunocomprometidos.²⁴

El diagnóstico de la MB es clínico, basado en la apariencia, localización y distribución de las lesiones, además del uso del conocimiento sobre la terapia citotóxica.^{24,51} En algunos casos el diagnóstico puede ser complicado, debido a que lesiones locales como CB y lesiones por VHS, pueden presentarse en forma concomitante.^{24,51} Dichas infecciones oportunistas, y la enfermedad de injerto contra huésped son los principales diagnósticos diferenciales de MB,⁵¹ sin embargo, hay características que nos pueden ayudar a diferenciarlas, ya que si bien la CB puede presentarse como una zona

eritematosa, con pseudomebranas, estas últimas se desprenden con la presión;³² la infección por el VHS también difieren clínicamente de la MB, ya que se encuentra más localizada e involucran mucosa queratinizada, es decir, paladar duro, encía y dorso de lengua. En ambos casos se debe realizar un cultivo o citología exfoliativa de la lesión para confirmar el diagnóstico.⁵² También se debe tener presente a la enfermedad de injerto contra huésped, sin embargo, ésta se da únicamente en pacientes que recibieron un TCHP de tipo alogénico; en estos casos se observan lesiones bucales bastante dramáticas, pero a diferencia de la MB, dichas lesiones tienen un carácter liquenoide.^{51,67}

Evaluación de la mucositis bucal. Una amplia variedad de escalas han sido empleadas para valorar la extensión y severidad de la MB en la práctica clínica y en la investigación, no obstante, la escasez de una escala universalmente aceptada ha obstaculizado realizar una comparación exacta de la toxicidad relacionada a los regímenes quimioterapéuticos y la eficacia de las intervenciones.⁵³ Entre las escalas más comúnmente empleadas se encuentra la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁶⁸ debido a que es fácil y sencilla de usar en la práctica clínica, y la escala del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés),^{53,69} ambas fueron desarrolladas para describir la toxicidad asociada a un régimen quimioterapéutico; estas escalas combinan signos objetivos de mucositis (eritema y formación de úlceras) con resultados subjetivos y funcionales (dolor y habilidad para comer).^{51,53,69} En años recientes, se propuso una nueva escala para valorar la extensión y severidad de la MB, es la llamada Escala de Valoración de la Mucositis Bucal (OMAS, por sus siglas en inglés),⁶⁹ es fácil de emplear, reproducible y permite realizar una evaluación objetiva de esta condición, lo que es ideal para propósitos de investigación, ya que valora la presencia y extensión de eritema, úlcera y/o pseudomembrana en nueve sitios de la

mucosa bucal. Así mismo, se valora la habilidad para comer y por medio de una escala análoga visual, el propio paciente brinda información sobre su percepción del dolor y la dificultad para deglutir.^{53,69} Esta escala ha sido validada en ensayos multicéntricos con una alta reproducibilidad inter-observador y con una fuerte correlación objetiva del valor del índice con los síntomas del paciente.^{24,70}

Complicaciones. La MB puede exacerbarse por factores locales como el trauma de los dientes o la colonización por microorganismos.^{53,58} La presencia de áreas ulceradas en la mucosa bucal en un ambiente rico en bacterias, hongos y virus, es un importante portal de entrada para microorganismos infecciosos, particularmente en pacientes con neutropenia; por lo que la MB es un factor de riesgo para el desarrollo de bacteremia y septicemias, poniendo en riesgo la vida del paciente.^{51,55,71}

1.3.2.5 Factores de riesgo

Se han sugerido numerosos factores que ponen en riesgo a un paciente para padecer mucositis y pueden agruparse en dos categorías generales: los asociados con el tratamiento y los asociados con el paciente.^{24,64}

Dentro del primero grupo se encuentra el régimen quimioterapéutico, ya que tanto el tipo de agente citotóxico, la intensidad de la dosis y la duración del tratamiento tienen influencia en la prevalencia y severidad de MB. Entre las drogas que se han asociado fuertemente al desarrollo de MB se encuentran los antimetabolitos (5-fluoracilo, metotrexato, etopósido), los agentes alquilantes (melfalán, busulfán, ciclofosfamida), las antraciclinas (daunorrubicina, doxurrubicina), la vinblastina, la vincristina y los taxanos.^{24,51,62,72-74} Los pacientes que reciben altas dosis de QT mieloablativa, previo a recibir trasplante de médula ósea o TCHP de tipo alógeno, se encuentran en alto

riesgo de desarrollar MB.²⁴ La combinación de diferentes drogas quimioterapéuticas, intensifica la probabilidad de padecer MB.⁵¹

En relación a los factores de riesgo que se asocian con el paciente, se ha sugerido a la edad (ser mayor de 65 años),^{24,75} ser mujer,^{24,76,77} tener un estado nutricional deficiente²⁴ y el bajo índice de masa corporal.⁷⁹ También se ha mencionado que pacientes con enfermedad sistémica subyacente, como enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus o enfermedades renales, tienen más probabilidad de desarrollar mucositis bucal.^{24,62,79}

1.3.2.6 Manejo de la mucositis bucal

La toxicidad de las mucosas asociada al régimen quimioterapéutico, continúa siendo un gran problema médico no resuelto y a pesar de muchos esfuerzos los pacientes continúan sufriendo con esta complicación tan dolorosa de la terapia contra el cáncer.⁸⁰

El grupo de estudio de Asociación Multinacional para el Apoyo del Cáncer y la Sociedad Internacional de Oncología Bucal (MASCC/ISOO) desarrolló una guía clínica para el manejo de la mucositis bucal, dividiendo su manejo en:^{53,81,82}

Control de dolor: Varias preparaciones tópicas han sido ampliamente empleadas para el tratamiento del dolor causado por la MB. Los ingredientes más comunes incluyen: lidocaína, benzocaína, leche de magnesia, caolín-pectina, clorhexidina, difenhidramina, también se han incluido analgésicos tópicos como la bencidamina y la morfina.^{53,81}

Se han utilizado enjuagues bucales con solución salina y enjuagues bucales conteniendo anestesia tópica, generalmente lidocaína al 2%, los cuales pueden mezclarse con un volumen similar de difenhidramina y otros agentes protectores como gel de hidróxido de aluminio o caolín-pectina, sin embargo, solamente proveen alivio a corto plazo.^{53,81,83}

Adicionalmente se utilizan agentes tópicos bioadherentes disponibles, que no son anestésicos, pero que pueden reducir el dolor, al formar una capa protectora sobre las

mucosas ulceradas; ejemplo de ellos es el sucralfato; sin embargo, la guía de MASCC/ISOO no la recomienda, debido a su escasa eficiencia. Adicionalmente, se pueden agregar analgésicos sistémicos, que a menudo incluyen opioides. La MASCC/ISOO recomienda el sulfato de morfina, vía IV, para el control del dolor, principalmente en pacientes con TCHP.^{53,81,83,84}

Soporte nutricional. La ingesta nutricional puede estar severamente comprometida debido al dolor asociado con la MB severa, y a los cambios en la percepción del gusto. Es necesario que la ingesta de alimentos sea monitoreada por un nutriólogo u otro profesional y trabajar conjuntamente con los familiares que se encuentren al cuidado del paciente. Cuando la MB está presente, una dieta blanda y suplementos dietéticos líquidos son más fácilmente tolerados que una dieta normal. Algunos pacientes debido a la severidad de la MB, pueden llegar a necesitar alimentación parenteral, principalmente en el caso de pacientes con TCHP.^{53,81}

Cuidado bucal básico. La guía de la MASCC/ISOO recomienda el uso estandarizado de un protocolo para el cuidado bucal que incluye el cepillado dental con un cepillo de cerdas suaves, uso de hilo dental y el uso de un enjuague no medicado (como solución salina o enjuagues de bicarbonato de sodio de cuatro a seis veces al día).^{53,81-83} La guía MASCC/ISOO no recomienda la clorhexidina para la prevención ni el tratamiento de la MB.^{53,81-83}

Intervenciones preventivas y terapéuticas. Algunos agentes han sido empleados para reducir la severidad o para prevenir la MB; sin embargo, en algunos casos hay pocos estudios basados en ensayos clínicos controlados.⁵³

Crioterapia. Es una estrategia de bajo costo, que consiste en la administración tópica de trocitos de hielo o agua helada durante la administración de QT, se presume que esto produce vasoconstricción local reduciendo el flujo sanguíneo en la zona y con ello

reducir el contacto con los agentes quimioterapéuticos. La guía de la MASCC/ISOO recomienda el uso de la crioterapia para reducir la MB en pacientes recibiendo agentes como: 5-fluoracilo, melfalán y edatrexato.^{81,82,85} Los trocitos de hielo (o el agua helada) son colocados en la boca, cinco minutos antes de comenzar la administración de la QT y se sigue reponiendo mientras sea necesario, hasta después de 30 minutos. La crioterapia solamente es útil para bolos cortos de QT.^{53,81,82,83}

Factores de crecimiento. La reducción en la capacidad proliferativa de las células epiteliales juega un rol muy importante en la patogénesis de la mucositis; por lo tanto, varios factores de crecimiento que pueden incrementar la proliferación de las células epiteliales han sido estudiados para el manejo de ésta; quizá el más estudiado es el factor de crecimiento recombinante de queratinocitos humanos o palifermin.^{53,82,83,86} Se ha demostrado que éste reduce significativamente la incidencia de MB, principalmente en pacientes con malignidades hematológicas recibiendo altas dosis de QT convencional y en pacientes bajo QT mieloablativa para recibir TCHP, que además reciben irradiación total del cuerpo.^{53,81,82} El palifermin ha sido recomendado por la guía de la MASCC/ISOO para su uso en este tipo de pacientes y fue aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) para ser usado en la población mencionada, en una dosis de 60 µg/kg por día, tres días previos al tratamiento condicionante y por tres días más luego del trasplante.^{81,82,83} Raber-Durlacher *et al.*,⁸⁷ encontraron que muchos estudios que emplean citoquinas y factores de crecimiento para el tratamiento y prevención de la MB, muestran resultados inconsistentes e indican que la evidencia basada en ensayos clínicos controlados solamente soporta el uso del palifermin, para prevenir MB en pacientes bajo altas dosis de QT y radiación total del cuerpo previo a recibir un TCHP, para tratar malignidades hematológicas. Inicialmente, la capacidad protectora de los tejidos del palifermin se

atribuyó a su efecto mitogénico, sin embargo, el palifermin también activa el factor de transcripción Nrf2, que coordina la expresión de genes citoprotectores en las células, incluyendo: queratinocitos, células endoteliales y fibroblastos. Esto resulta en la producción de enzimas destoxificantes de las ROS y en la modulación de la respuesta celular al estrés. Adicionalmente, estimula la secreción de citoquinas IL-13, una citoquina antiinflamatoria que reduce los efectos de TNF.^{82,87}

Agentes anti-inflamatorios. El hidrocloreuro de bencidamina es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe citoquinas proinflamatorias, incluyendo el TNF. La guía de la MASCC/ISOO lo recomienda en enjuagues, particularmente en pacientes recibiendo dosis moderadas de RT.^{82,83} La L-glutamina en suspensión (Saforis) también ha demostrado reducir la incidencia de MB en pacientes recibiendo QT con antraciclinas,⁸⁸ debido a que tiene la capacidad de reducir la producción de citoquinas proinflamatorias y promover la cicatrización incrementando la síntesis de colágeno en los fibroblastos.^{53,81}

Terapia láser de baja intensidad. Múltiples estudios han indicado que la terapia láser de baja intensidad pueden reducir la severidad y prevenir la MB en pacientes recibiendo QT,^{89,90,91,92,93} aunque el mecanismo de tales efectos no se encuentra bien entendido aún,⁹³ se considera que la terapia láser de baja intensidad puede regular la producción de ROS y citoquinas proinflamatorias que contribuyen a la patogénesis de la MB.^{53,93} Otros estudios realizados en modelos animales han demostrado que su eficacia se debe a su efecto antiinflamatorio, evidenciado por la reducción en el infiltrado de neutrófilos y la expresión de COX-2.⁹³ Los estudios son difíciles de comparar debido a que emplean varios tipos de láser y diferentes parámetros (tales como la longitud de onda), sin embargo, la guía de la MASCC/ISOO sugiere el uso de la terapia láser de baja intensidad en la prevención y terapéutica de MB inducida por QT (en pacientes con TCHP), en centros que cuenten con la tecnología y el entrenamiento.^{53,81,83,93}

Amifostina. La guía de la de la MASCC/ISOO no establece una recomendación sobre el uso de amifostina en MB, debido a que no fue encontrada suficiente evidencia que apoye su uso en la prevención y tratamiento de ésta, por lo que se recomiendan más estudios.⁹⁴

1.3.3 Hiposalivación /Xerostomia

Se ha mencionado que ciertos regímenes quimioterapéuticos tienen el potencial para causar una disminución transitoria del flujo salival, sin embargo, los resultados en los diferentes estudios pueden variar.^{27,95-103} Entre los medicamentos quimioterapéuticos asociados a la disminución en el flujo salival se encuentra la adriamicina, la ciclofosfamida, la vinblastina, el metotrexato, el 5-fluoracilo, la daunorrubicina, y la doxorrubicina.^{95,99,104} Wahlin *et al.*,⁹⁶ reportaron una disminución del flujo salival estimulado en pacientes con LA bajo QT (daunorrubicina, citarabina, vincristina, ciclofosfamida, metotrexato y antraciclina) al inicio del tratamiento (de uno a tres días), pero al finalizar éste, los valores retornaron a la normalidad. Otros estudios en pacientes con LA,⁹⁷ reportan una disminución del flujo salival durante las primeras semanas de la QT; sin embargo, estudios realizados en pacientes con linfoma bajo QT,¹⁰⁵ reportaron que no encontraron cambios significativos en el flujo salival en los grupos estudiados durante un periodo de 5 años.

La mayoría de los estudios concuerdan en que no existe una influencia directa de la QT sobre las glándulas salivales, ya que al final del tratamiento quimioterapéutico, los niveles de flujo salival regresan a los valores normales^{96,97,102} Los pacientes pueden estar muy ansiosos al inicio del tratamiento, debido a estrés emocional, lo que puede causar la disminución transitoria del flujo salival. Esto se explica por el efecto que tiene el estrés sobre el sistema simpático adrenal y a su vez sobre las glándulas salivales.^{102,106}

Sin embargo, en estudios realizados en glándulas salivales menores post mortem, se encontró dilatación ductal, formación quística dentro del tejido glandular, degeneración acinar e infiltrado inflamatorio en el tejido glandular. Todos los pacientes habían recibido QT, los 30 días previos a su muerte (la QT no fue especificada, pero todos los pacientes había recibido adriamicina, cytoxan y/o 5 fluoracilo). La degeneración del tejido glandular fue más frecuente en las autopsias realizadas aproximadamente a dos semanas de iniciada la QT. No se encontraron diferencias histológicas, entre el tejido glandular de pacientes con tumores sólidos y hematológicos.^{100,107}

Es difícil llegar a una conclusión firme en cuanto a la influencia de la QT sobre las glándulas salivales, debido a que los resultados en los estudios realizados son diversos.¹⁰⁰

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las principales complicaciones bucales relacionadas con la QT en los pacientes con LA, conducen a malnutrición y deterioro en la calidad de vida. Los pacientes afectados pueden desarrollar infecciones micóticas, virales o bacterianas, así como mucositis bucal, lo cual provocan dolor y dificultad para ingerir los alimentos. Adicionalmente, la neutropenia resultante representa un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones sistémicas y a su vez aumenta los costos del tratamiento integral.

Si bien en varios reportes se ha informado sobre los posibles factores asociados con el desarrollo de estas complicaciones bucales, son escasos los estudios de seguimiento que los analicen de manera objetiva.

En consecuencia, se planteó un estudio de longitudinal en el que se estableció la incidencia de las complicaciones bucales, relacionadas con la administración de la QT de inducción en pacientes adultos con LA, que recibieron tratamiento en un centro de referencia de la Ciudad de México, así como su asociación con los factores demográficos y clínicos. Se llevó a cabo el seguimiento de los pacientes durante los 21 días posteriores al inicio de la QT, con evaluaciones clínicas realizadas cada tercer día. Adicionalmente, se aplicó un sistema estandarizado y validado para la medición de una de las complicaciones que más afectan a los pacientes bajo QT: la MB.

3. JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones bucales relacionadas con la QT, entre las que se encuentran la CB, las lesiones causadas por VHS y particularmente la MB; conducen a malnutrición, deterioro en la calidad de vida del paciente, así como a un significativo aumento en el costo económico por el uso de medicamentos en el tratamiento de dichas complicaciones, aumento en los días de hospitalización y en algunos casos la necesidad de emplear nutrición parenteral.

Los factores que pudieran aumentar la susceptibilidad para el desarrollo de las complicaciones bucales son múltiples y la información con relación a la magnitud del efecto es todavía contradictoria. El análisis sistemático y objetivo de los diferentes factores de riesgo asociados con el desarrollo de estas complicaciones bucales es importante ya que puede permitir identificar a aquellos individuos que son más susceptibles a presentarlas, con el fin de desarrollar intervenciones que reduzcan su frecuencia.

Los resultados del presente estudio pudieran ser de utilidad para la prevención de las complicaciones bucales, o para el posible establecimiento de intervenciones terapéuticas que redunden en una mejora en la calidad de vida de los pacientes, y en la reducción de los costos del tratamiento integral.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Determinar la incidencia de complicaciones de la mucosa bucal en individuos con LA sometidos a QT de inducción y su posible asociación con características demográficas y clínicas.

4.2 Objetivos Específicos

- Establecer la incidencia de MB en pacientes con LA bajo QT de inducción, durante 21 días de seguimiento.
- Establecer la incidencia de CB en pacientes con LA bajo QT de inducción, durante 21 días de seguimiento.
- Establecer la incidencia de lesiones por VHS en pacientes con LA bajo QT de inducción, durante 21 días de seguimiento.
- Establecer la incidencia de hiposalivación/xerostomía en pacientes con LA bajo QT de inducción, durante 21 días de seguimiento.
- Establecer la intensidad y duración de las diferentes complicaciones bucales durante los 21 días de seguimiento.
- Identificar la asociación del desarrollo de complicaciones bucales con las características clínicas de interés en el estudio.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio longitudinal y analítico, que se llevó a cabo en pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de LA, próximos a recibir QT de inducción, durante el período comprendido entre septiembre del 2010 y junio del 2012, en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México (INCan). El estudio se realizó en colaboración entre la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”(INCMNSZ), y el INCan.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron atención médica en el Departamento de Hematología, del 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”*, aprobado por el Comité Científico y el Comité de Bioética del INCan y de la UAM-X.

5.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 15 años, con LA, de cualquier sexo, sin tratamiento previo, candidatos a iniciar QT de inducción.
- Posibilidad para autorizar por escrito su consentimiento para participar en el estudio.
- Consentimiento y capacidad para asistir a cada seguimiento específico.

5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes adultos con LA que se consideren candidatos a TCHP en el curso de las siguientes dos semanas.

- Pacientes adultos con neoplasia hematológica con RT previa que afecte a las glándulas salivales.
- Pacientes con alergias o intolerancia conocida a tetraciclinas.
- Pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica (creatinina sérica basal > 1.9 mg/dl).
- Pacientes con contraindicación formal para la administración de medicamentos por vía oral.
- Pacientes con procesos sépticos activos o considerados resueltos menos de 7 días antes del inicio de la QT de inducción.

5.3 Criterios de eliminación

- Pacientes que no haya tenido al menos una visita de seguimiento.

5.4 Procedimientos clínicos

Se leyó a cada paciente y a los familiares, la carta de consentimiento informado, (Anexo I) se respondió a sus dudas y se les solicitó que firmaran dicha carta. Se les hizo saber a los pacientes que la negativa en relación a su participación en el estudio no tendría consecuencias en la atención médica que recibirían en el INCa.

Durante la visita basal, se obtuvieron del expediente médico, los datos demográficos y clínicos preestablecidos (edad, sexo, tipo de LA, esquema de QT empleado [tipo, intensidad de dosis y frecuencia de drogas citotóxicas], fórmula sanguínea [conteo de células blancas] y niveles de albúmina sérica), el uso de otros medicamentos prescritos (especificando la dosis, la vía de administración y la duración), así como la presencia de otros padecimientos sistémicos; dicha información fue registrada en una ficha de

recolección de datos. (Anexo II) Se interrogó sobre el uso de tabaco y alcohol, tomando en cuenta los criterios propuestos por la Secretaría de Salud.¹⁰⁸ (Anexo III)

Las evaluaciones clínicas bucales basales y de seguimiento fueron realizadas por especialistas en Patología y Medicina Bucal, siguiendo un orden sistemático¹⁰⁹ (Anexo IV), empleando una fuente de luz halógena. Previamente se realizó una estandarización inter-observador en la que se obtuvo un valor de kappa de 0.93. Cuando se presentó alguna manifestación bucal, se fotografió y registró en la ficha de recolección de datos. Se valoró el índice de higiene bucal simplificado (IHOS) de acuerdo con los criterios de Greene y Vermillion,¹¹⁰ considerando la presencia de placa dentobacteriana en seis superficies dentales y proporcionando un valor de cero a tres. (Anexo V) Se anotó el uso de prótesis bucal. Se cuantificaron los niveles de flujo salival a través de la versión modificada del test de Schirmer,¹¹¹ en la que se utiliza una tira de papel filtro de 18 cm. (calibrada en mm), la cual se colocó en el piso de la boca, con la lengua ligeramente levantada, durante cinco minutos. Se consideró como hiposalivación un valor ≤ 30 mm/5 min. También se aplicó al paciente una escala análoga visual (EAV),⁶⁹ cuyo objetivo fue valorar la intensidad del dolor y la incapacidad para deglutir, dicha escala consistió en una línea horizontal dividida en 10 segmentos iguales, que parte del cero, incrementando su valor de uno en uno, cada segmento, de forma progresiva hacia la derecha, hasta llegar a 10. El cero indica ausencia de dolor y 10, un dolor muy severo. Se le realizaron ambas escalas, y fue el paciente quien realizó una marca en el segmento correspondiente en la EAV, tanto de intensidad del dolor como de capacidad para deglutir.

Adicionalmente, se le preguntó al paciente sobre su capacidad para ingerir alimentos sólidos, suaves-sólidos, líquidos o de ningún tipo y se anotó en la ficha el número que correspondió para cualquiera de las opciones.

Durante las visitas de seguimiento se recolectó información del expediente del hospital sobre los valores sanguíneos (leucocitos, neutrófilos y niveles de albúmina sérica) del día que correspondió a la visita; se verificó que el paciente continuara con su esquema de QT y se registró en la ficha de seguimiento (Anexo II). En cada visita, se realizó un examen bucal, en el que se observó o no, la presencia de LB y cuando se presentaron, fueron fotografiadas y registradas en la ficha de seguimiento. Se cuantificaron los niveles de flujo salival a través del test modificado de Schirmer,¹¹¹ se aplicó la EAV para valorar la intensidad del dolor y la incapacidad para deglutir (el procedimiento fue el mismo realizado en la visita basal). Adicionalmente se le preguntó al paciente sobre su capacidad para ingerir alimentos (el procedimiento fue el mismo realizado en la visita basal).

Para la evaluación de la MB, se empleó el sistema validado OMAS,⁶⁹ el cual es un índice que evalúa la presencia de eritema, ulceración y/o pseudomembrana en nueve localizaciones de la mucosa bucal. (Anexo VI) Es la manera de medir objetivamente la severidad de la MB, permitiendo valorar en cuantos sitios se presentan las lesiones y el tamaño de éstas. El valor del índice OMAS fue obtenido sumando los valores de eritema y ulceración/pseudomembrana en cada sitio, y dividiendo entre el número de sitios afectados; los resultados van de cero (sin mucositis) a cinco (mucositis severa).

Adicionalmente, para la evaluación de la MB, se aplicó el sistema de la OMS,⁶⁸ el cual considera cinco categorías:

0= Sin cambios (no mucositis bucal).

1= Presencia de eritema localizado en la mucosa bucal.

2= Presencia de eritema difuso/úlceras, el paciente puede ingerir alimentos sólidos, dolor leve.

3= Presencia de eritema difuso/úlceras, el paciente requiere dieta líquida, presencia de dolor.

4= Presencia de múltiples úlceras, necrosis de la mucosa, el paciente no puede ingerir alimentos y hay dolor severo.

En los casos en los que se sospechó de infección por CB o de lesiones por VHS, se tomó un frotis citológico y de acuerdo con el médico tratante se indicó el tratamiento adecuado. El diagnóstico definitivo de CB se realizó cuando se observaron pseudohifas en la citología exfoliativa, teñida con ácido peryódico de Schiff; el diagnóstico de lesión por VHS se realizó cuando se observó daño citopático en la citología exfoliativa teñida con la tinción de Papanicolaou. En ambas infecciones, adicionalmente se valoró la respuesta al tratamiento antimicótico y antiviral.

5.5 Variables.

Dependientes: LB, CB, infección por VHS y MB. (Anexo VII)

Independientes: edad, sexo, tipo de LA, esquema de QT, higiene bucal, consumo de tabaco y alcohol, uso de prótesis bucal, conteo de leucocitos, conteo de neutrófilos, nivel de albúmina sérica y niveles de flujo salival. (Anexo VII)

5.6 Análisis estadístico.

A través de medidas de centralización y de dispersión se resumieron las variables seleccionadas. Se identificó la frecuencia de aparición de cada LB en cada visita, con estos datos se obtuvo la incidencia acumulada de MB, CB e infección por VHS en los pacientes que participaron en el estudio.

Con la finalidad de determinar las posibles asociaciones entre el desarrollo de LB (MB, CB y lesiones por VHS) y las variables consideradas (sexo, edad, tipo de LA, esquema de QT, índice de higiene bucal, uso de prótesis bucal, consumo de tabaco y alcohol), se realizó un análisis univariado empleando la prueba de chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. La asociación entre el desarrollo de LB (MB, CB y lesiones por VHS) y el comportamiento de variables continuas en el tiempo (conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y de flujo salival), se empleó el análisis de la varianza múltiple (MANOVA). La cuenta de leucocitos y neutrófilos fue transformada a través de la función logarítmica para facilitar el análisis.

Se empleó un modelo de sobrevida (Kaplan Meier) para identificar la probabilidad de permanecer sin complicaciones bucales después de la aplicación de la QT de inducción en los pacientes con LA, a lo largo del seguimiento. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$. Se empleó el paquete JMP V10 Statistical Analysis System, STATA 12 y SPSS V15.

5.7 Consideraciones Bioéticas:

Según el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud en el título segundo, capítulo I, artículo 17, la presente es una investigación que se clasifica como tipo II o de riesgo mínimo, debido a que a estos pacientes, después de la obtención del consentimiento informado, se les realizó cada tercer día, durante 21 días, un examen de la cavidad bucal, medición de flujo salival, aplicación de la EAV y en caso haber presentado algún tipo de LB como CB o lesiones por el VHS, se les realizó un frotis citológico para confirmar el diagnóstico y de acuerdo con el médico tratante se indicó el tratamiento adecuado.

6. Resultados

Se incluyeron 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con una mediana de edad de 29 (Q_1 - Q_3 : 21.0-40.7) años. Las características demográficas y clínicas de los participantes se muestran en el Cuadro 1. El tipo de LA más frecuente fue la LLA presentándose en 40 (50%) pacientes, el esquema de inducción 7+3 fue el más empleado (43/53.8%). El 73.8% (59/80) de los pacientes no consumían tabaco, el 72.5% (58/80) no consumía alcohol, 51 (65.4%) presentaban una adecuada higiene bucal (<1.0 /IHOS) y solamente siete (8.8%) pacientes usaban prótesis bucal. La mediana de flujo salival basal en los 80 pacientes fue de 45.0 (Q_1 - Q_3 : 30.0-59.0) mm/5 min. La mediana de neutrófilos en sangre en la visita basal estaba por debajo de los valores de referencia (600 cel/mm³).

El promedio de días de seguimiento para el grupo de estudio fue de 18.7 (DE 5.3, intervalo, 2-21) días, 63 (78.7%) de los 80 pacientes concluyeron el seguimiento de 21 días. De los 17 (21.3%) pacientes que no lo concluyeron, dos (11.7%) abandonaron el estudio, seis (35.3%) fueron dados de alta en el INCan, a seis (35.3%) se les realizaron procedimientos ventilatorios y tres (17.6%) fallecieron por complicaciones del tratamiento de la LA.

Durante el seguimiento, 40 (50%) pacientes desarrollaron LB asociadas a la QT. Las LB observadas fueron: CB en 28 (35.0%) individuos; lesiones por VHS en 15 (18.7%) pacientes y MB en 12 (15.0%) pacientes. Durante el seguimiento, se observaron 21 (26.2%) pacientes con queilitis descamativa, cinco (6.2%) pacientes con queilitis angular y 23 (28.8%) pacientes con petequias en cavidad bucal.

Como se observa en el Cuadro 2, de los 40 pacientes con LB, 22 (55.0%) pertenecían al sexo femenino, 22 (55.0%) fueron diagnosticados con LLA y a 21 (52.5%) se les administró el esquema de QT de inducción 7 + 3. El 65.8% (25/38) presentó una

higiene bucal adecuada en el examen bucal ($<1.0/IHOS$) e inicialmente el 10% (4/40) de los individuos utilizaban prótesis bucal. De acuerdo con el análisis univariado, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de LB y variables como sexo, edad, tipo de LA, tipo de QT, consumo de tabaco y alcohol, uso de prótesis bucal e índice de higiene bucal

La incidencia acumulada de CB fue de 35.0% (28/80). Como se observa en el cuadro 3 el 53.6% (15/28) de los pacientes que desarrollaron CB, eran mujeres y el 67.8% (19/28) se presentó dentro del grupo de pacientes con LLA ($p=0.0025$). La mediana de días transcurridos hasta el desarrollo de CB fue de 10.5 (Q_1 - Q_3 : 8.0-14.0, intervalo: 3-19) días y la mediana de duración fue de 4.0 (Q_1 - Q_3 : 2.0-6.0, intervalo 2-14) días. La variante más frecuente de CB fue la pseudomembranosa (21/75.0%), seguido de eritematosa (4/14.3%); en tres (10.7%) pacientes se presentaron ambas variantes. (Figura 1) En el análisis univariado, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de CB y variables consideradas.

La incidencia acumulada de lesiones por VHS fue de 18.7% (15/80). La mediana de días transcurridos hasta el desarrollo de lesiones por VHS fue de 11.0 (Q_1 - Q_3 : 7.0-16.0, intervalo 1-20) días y la mediana de días de duración fue de 5.0 (Q_1 - Q_3 : 2.0-13.0, intervalo 1-14) días. En relación a la localización, el 53.3% (8/15) presentaron lesiones por VHS en el bermellón y mucosa labial y en el 33.3% (5/15) presentó lesiones en paladar duro. (Figura 2) No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lesiones bucales por VHS y variables como sexo, edad, tipo de LA, tipo de QT, consumo de tabaco y alcohol, uso de prótesis bucal e índice de higiene bucal. (Cuadro 4)

La incidencia acumulada de MB fue del 15.0% (12/80). La mediana de días para el desarrollo de MB fue de 9.5 (Q_1 - Q_3 : 6.3-13.3, intervalo, 4-15) días y la mediana de

duración fue de 8.0 (Q_1 - Q_3 : 4.3-12.0, intervalo 2-16) días. Dos (16.6%) de los 12 pacientes con MB presentaron solo eritema y 10 (83.4%) desarrollaron eritema, ulceración y pseudomembrana. (Figura 3) La mediana del índice OMAS para el grupo afectado fue de 3.2 (Q_1 - Q_3 : 2.0-4.0, intervalo, 1.0-5.0), durante la sexta visita (segunda semana), nueve pacientes presentaron MB, con un promedio de OMAS de 2.83, siendo el promedio más alto alcanzado por visita (Figura 4). En relación al índice OMS, tres (25%) de los pacientes se encontraba en la categoría 1 (presencia de eritema localizado), seis (50%) pacientes en la categoría 2 (presencia de eritema difuso/úlceras, el paciente puede ingerir alimentos sólidos) dos (16.6%) pacientes en la categoría 3 (eritema difuso/úlceras, el paciente requiere dieta líquida) y uno (8.3%) en la categoría 4 (presencia de múltiples úlceras, necrosis de la mucosa, el paciente no puede ingerir alimentos y hay dolor severo).

Los sitios más afectados por la MB fueron la mucosa labial y la mucosa yugal, seguidos por los bordes laterales de la lengua. En los pacientes que desarrollaron eritema, además de las localizaciones mencionadas, se afectó también el paladar blando e istmo de las fauces y el piso de la boca. En los pacientes que desarrollaron úlcera/pseudomembrana los sitios más frecuentemente afectados fueron el vientre y los bordes laterales de la lengua, seguidos por la mucosa yugal y labial inferior; al igual que en los casos de eritema, otras localizaciones fueron el paladar blando/istmo de las fauces y el piso de boca.

De acuerdo con la EAV, la mediana de dolor y de dificultad para ingerir alimentos en los pacientes con MB fue de 5.0 (Q_1 - Q_3 : 3.2-8.7, intervalo 0-10) y 4.5 (Q_1 - Q_3 : 1.2-9.0, intervalo 0-10), respectivamente. En cuanto a la capacidad para ingerir alimentos de los 12 pacientes con MB, cuatro (33%) pacientes pudieron consumir alimentos sólidos, dos

(16.6%) pacientes consumieron alimentos suaves sólidos y 50% (6/12) necesitaron una dieta líquida.

En el análisis univariado no se encontró asociación entre la presencia de MB y las variables consideradas. (Cuadro 5).

La Figura 5 ilustra el comportamiento en el tiempo de los valores de leucocitos, neutrófilos, albúmina sérica y los niveles de flujo salival, de acuerdo con el desarrollo de las LB. Los resultados mostraron que los niveles de leucocitos disminuyeron progresivamente hasta la quinta visita, en los pacientes con y sin LB, después de lo cual comienzan a elevarse ($F = 0.576$) ($p=0.0046$). No se detectaron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con y sin LB, en el conteo de leucocitos. En cuanto a los niveles de albúmina sérica, el grupo de pacientes con LB presentaron valores basales significativamente más bajos que los que no desarrollaron LB (2.8 [DE 0.61] g/dL vs. 3.2 8 [DE 0.53] g/dL), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($F = 0.148$) ($p=0.0048$).

En cuanto al desarrollo de CB (Figura 6), el comportamiento de los niveles de leucocitos en sangre fue muy similar a lo encontrado en los pacientes con y sin LB; registrándose una disminución progresiva de la cuenta de leucocitos hasta la quinta visita ($F= 0.588$) ($p=0.0040$), no se encontró diferencia entre los grupos de pacientes con y sin CB. De manera similar, en relación a la albúmina sérica, la media de concentración fue distinta entre los pacientes que desarrollaron CB y los que no la presentaron, siendo menor en quienes desarrollaron CB (2.8, DE 0.59 g/dL) que en los pacientes sin CB (3.2, DE 0.58 g/dL), desde la visita basal y durante todo el seguimiento ($F = 0.119$) ($p=0.0109$). No se observó una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de CB y los niveles de neutrófilos y el flujo salival, durante el seguimiento.

Como se muestra en la Figura 7, no se encontró asociación entre el desarrollo de lesiones por VHS y los valores sanguíneos de leucocitos, neutrófilos, albúmina sérica ni con los niveles de flujo salival.

En cuanto al desarrollo de MB, no se identificó una asociación entre su presencia y los valores de leucocitos, neutrófilos y flujo salival; sin embargo, el grupo de pacientes con MB presentó niveles inferiores de albúmina sérica desde la visita basal, con relación a los pacientes sin MB (2.6 [DE 0.51] g/dL vs. 3.2 [DE 0.60] g/dL,) y a lo largo de las nueve visitas de seguimiento ($F = 0.130$) ($p=0.0078$); estos valores permanecieron constantes dentro de cada grupo ($F = 0.120$) ($p=0.733$) (Figura 8).

Con la finalidad de estimar la proporción de pacientes que permanecieron libres de LB al final del período de seguimiento, se realizó un análisis de sobrevida mediante el método de estimación de Kaplan-Meier. De esta manera, se determinó que la probabilidad de permanecer libre de CB al final del periodo de seguimiento fue de 65% (IC 95% 53.4 – 74.3) (Figura 9); para lesiones por VHS fue del 81.2% (IC 95% 70.8 – 88.2) (Figura 10) y para MB fue del 85.0% (IC 95% 75.1 – 91.1). (Figura 11)

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de 80 pacientes con LA bajo QT.

	Pacientes con LA (n = 80)	
	n	(%)
Género		
Femenino	40	(50.0)
Masculino	40	(50.0)
Mediana de edad (Q1-Q3) años	29 (21.0-40.7)	
Escolaridad		
< de 6 años	30	(37.6)
6 a 9 años	32	(40.0)
10 a 12 años	15	(18.8)
> de 12 años	3	(3.8)
Ocupación		
Desempleado	3	(3.7)
Estudiante	19	(23.8)
Hogar	26	(32.5)
Trabajadores	32	(43.0)
Tipo de LA		
LLA	40	(50.0)
LMA	33	(41.3)
LH	7	(8.8)
Esquema de QT		
Esquema de inducción Hiper-CVAD	36	(45.0)
Esquema de inducción 7 + 3	43	(53.8)
Otros	1	(1.3)
Otros padecimientos sistémicos		
No	70	(87.5)
Diabetes mellitus	5	(6.3)
Otros	5	(6.3)
Uso de tabaco		
No	59	(73.8)
Uso de alcohol		
No	58	(72.5)
Uso de prótesis bucal		
No	73	(91.3)
IHOS categorizado (n=78)*		
< de 1 (adecuado)	51	(65.4)
1 a 1.9 (aceptable)	23	(29.5)
> de 2 (deficiente)	4	(5.1)
Mediana de leucocitos (Q ₁ -Q ₃) cel/mm ³	5,950 (2100 – 22925)	
Mediana de neutrófilos (Q ₁ -Q ₃) cel/mm ³	600 (200 – 1875)	
Mediana de albúmina (Q ₁ -Q ₃) g/dL	3.1 (2.7 – 3.5)	
Mediana de flujo salival (Q ₁ -Q ₃) mm/5 min	45.0 (30.0 – 59.0)	

^a Prueba de Chi cuadrada; ^bPrueba exacta de Fisher. *En dos pacientes no fue posible realizar la medición del IHOS.

Cuadro 2. Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin LB.

	Con LB (n = 40)		Sin LB (n = 40)		P
	n	(%)	n	(%)	
Género					
Masculino	18	(45.0)	22	(55.0)	0.371 ^a
Femenino	22	(55.0)	18	(45.0)	
Edad Categorizada					
< de 29 años	18	(45.0)	20	(50.0)	0.654 ^a
29 años o más	22	(55.0)	20	(50.0)	
Tipo de LA					
LLA	22	(55.0)	18	(45.0)	0.665 ^b
LMA	15	(37.5)	18	(45.0)	
LH	3	(7.5)	4	(10.0)	
Tipo de QT					
Hiper-CVAD	19	(47.5)	17	(42.5)	0.727 ^b
7 + 3	21	(52.5)	22	(55.0)	
Otros	0	(0.0)	1	(2.5)	
Consumo de tabaco					
No	32	(80.0)	27	(67.5)	0.202 ^b
Fumador	2	(5.0)	7	(17.5)	
Ex – fumador	6	(15.0)	6	(15.0)	
Consumo de alcohol					
No	28	(70.0)	30	(75.0)	0.818 ^a
Bebedor	5	(12.5)	5	(12.5)	
Ex – bebedor	7	(17.5)	5	(12.5)	
Uso de Prótesis bucal					
Si	4	(10.0)	3	(7.5)	0.711 ^b
No	36	(90.0)	37	(92.5)	
IHOS**(n=78)					
< de 1 (adecuado)	25	(65.8)	27	(67.5)	0.547 ^b
1 a 1.9 (aceptable)	10	(26.4)	12	(30.0)	
> de 2 (deficiente)	3	(7.8)	1	(2.5)	

^a Prueba de Chi cuadrada; ^bPrueba exacta de Fisher. *Fue eliminado un paciente al que se les administró otro tipo de QT, **En dos pacientes no fue posible realizar la medición del IHOS.

Cuadro 3. Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin CB.

	Con CB (n = 28)		Sin CB (n = 52)		P
	n	(%)	n	(%)	
Género					
Masculino	13	(46.4)	27	(51.9)	0.639 ^a
Femenino	15	(53.6)	25	(48.1)	
Edad Categorizada					
< de 29 años	14	(50.0)	24	(46.1)	0.742 ^a
29 años o más	14	(50.0)	28	(53.8)	
Tipo de LA					
LLA	19	(67.8)	21	(40.4)	0.025 ^b
LMA	9	(32.2)	24	(46.2)	
LH	0	(0.0)	7	(13.4)	
Tipo de QT					
Hiper-CVAD	16	(57.1)	20	(38.5)	0.126 ^b
7 + 3	12	(42.9)	31	(59.6)	
Otros	0	(0.0)	1	(1.9)	
Consumo de tabaco					
No	24	(85.7)	35	(67.3)	0.164 ^b
Fumador	1	(3.6)	8	(15.4)	
Ex - fumador	3	(10.7)	9	(17.3)	
Consumo de alcohol					
No	18	(64.3)	40	(77.0)	0.428 ^b
Bebedor	4	(14.3)	6	(11.5)	
Ex – bebedor	6	(21.4)	6	(11.5)	
Uso de Prótesis bucal					
Si	3	(10.7)	3	(5.8)	0.423 ^b
No	25	(89.3)	49	(94.2)	
IHOS*(n=78)					
< de 1 (adecuado)	21	(80.8)	31	(59.8)	0.169 ^b
1 a 1.9 (aceptable)	4	(15.4)	18	(34.1)	
> de 2 (deficiente)	1	(3.8)	3	(6.1)	

^a Prueba de Chi cuadrada; ^b Prueba exacta de Fisher. *En dos pacientes no fue posible realizar la medición del IHOS.

Cuadro 4. Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin lesiones por VHS.

	Con lesión VHS	Sin lesión VHS	P
	(n = 15)	(n = 65)	
	n (%)	n (%)	
Género			
Masculino	6 (40.0)	34 (52.3)	0.390 ^a
Femenino	9 (60.0)	31 (47.7)	
Edad Categorizada			
< de 29 años	7 (46.6)	31 (47.7)	0.943 ^a
29 años o más	8 (53.3)	34 (52.3)	
Tipo de LA			
LLA	8 (53.4)	32 (49.2)	0.742 ^b
LMA	5 (33.3)	28 (43.1)	
LH	2 (13.3)	5 (7.7)	
Tipo de QT			
Hiper-CVAD	8 (53.3)	28 (43.1)	0.502 ^b
7 + 3	7 (46.6)	36 (55.4)	
Otros	0 (0.0)	1 (1.5)	
Consumo de tabaco			
No	12 (80.0)	47 (72.3)	0.788 ^b
Fumador	1 (6.6)	8 (12.3)	
Ex – fumador	2 (13.3)	10 (15.4)	
Consumo de alcohol			
No	11 (73.4)	47 (72.4)	0.666 ^b
Bebedor	1 (6.6)	9 (13.8)	
Ex – bebedor	3 (20.0)	9 (13.8)	
Uso de Prótesis bucal			
Si	2 (13.3)	5 (7.7)	0.610 ^b
No	13 (86.6)	60 (92.3)	
IHOS*(n=78)			
< de 1 (adecuado)	8 (53.3)	44 (69.9)	0.212 ^b
1 a 1.9 (aceptable)	5 (33.4)	17 (26.9)	
> de 2 (deficiente)	2 (13.3)	2 (3.2)	

^a Prueba de Chi cuadrada; ^b Prueba exacta de Fisher. *En 2 pacientes no fue posible realizar la medición del IHOS.

Cuadro 5. Características clínicas en 80 pacientes con LA bajo QT de inducción, con y sin MB.

	Con MB (n = 12)		Sin MB (n = 68)		P
	n	(%)	n	(%)	
Género					
Masculino	4	(33.3)	36	(52.9)	0.210 ^b
Femenino	8	(66.7)	32	(47.1)	
Edad Categorizada					
< de 29 años	5	(41.6)	33	(48.5)	0.661 ^b
29 años o más	7	(58.3)	35	(51.5)	
Tipo de LA					
LLA	3	(25.0)	37	(54.4)	0.151 ^b
LMA	7	(58.4)	26	(38.2)	
LH	2	(16.6)	5	(7.4)	
Tipo de QT					
Hiper-CVAD	3	(25.0)	33	(48.5)	0.207 ^b
7 + 3	9	(75.0)	34	(50.0)	
Otros	0	(0.0)	1	(1.5)	
Consumo de tabaco					
No	10	(83.4)	49	(72.1)	0.704 ^b
Fumador	1	(8.3)	8	(11.8)	
Ex - fumador	1	(8.3)	11	(16.1)	
Consumo de alcohol					
No	10	(83.4)	48	(70.6)	0.656 ^b
Bebedor	1	(8.3)	9	(13.3)	
Ex – bebedor	1	(8.3)	11	(16.1)	
Uso de Prótesis bucal					
Si	1	(8.3)	6	(7.5)	1.000 ^b
No	11	(91.7)	62	(92.5)	
IHOS*(n=78)					
< de 1 (adecuado)	5	(41.7)	47	(71.2)	0.135 ^b
1 a 1.9 (aceptable)	6	(50.0)	16	(24.2)	
> de 2 (deficiente)	1	(8.3)	3	(4.6)	

^a Prueba de Chi cuadrada; ^b Prueba exacta de Fisher. *En 2 pacientes no fue posible realizar la medición del IHOS.



Figura 1. Lesiones causadas por CB. Paciente masculino de 36 años de edad (JJFP), con diagnóstico de LLA. Desarrolló candidiasis eritematosa (CE) y pseudomembranosa (CPs) 3 días después del inicio del esquema de QT de inducción con Hiper-CVAD (Visita 2). CE y CPs en mucosa labial superior (A), úvula, paladar blando y orofarínge (B), CE en dorso de lengua (C) y discreto eritema y pseudomembrana en mucosa yugal izquierda (D).

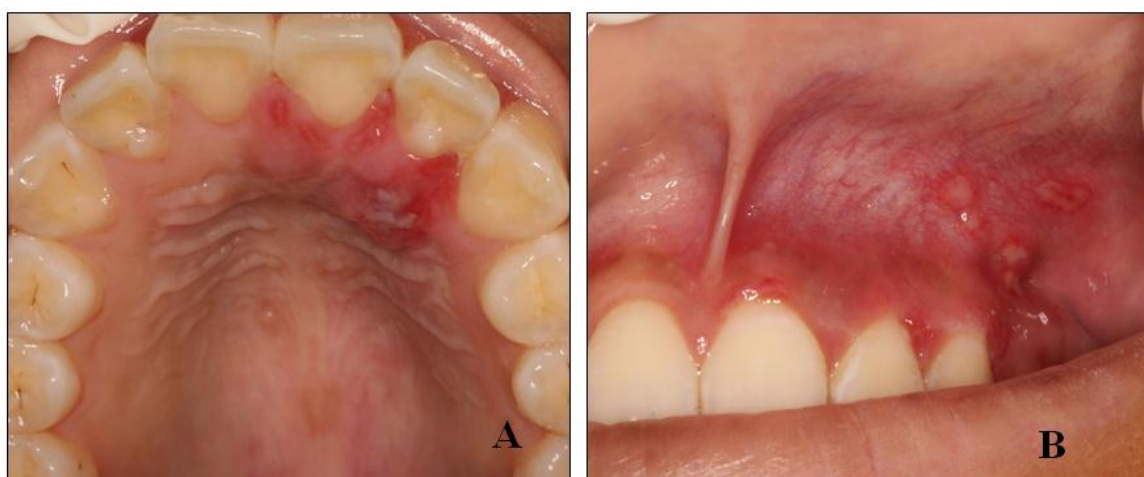


Figura 2. Lesiones por VHS localizadas intrabucalmente. Paciente femenina de 16 años de edad (DAM), con diagnóstico de LAB. Se observan intrabucalmente, lesiones por VHS, en encía palatina/paladar duro (A) y en mucosa labial superior y surco yugal (B). Las lesiones iniciaron 17 días después del inicio del esquema de inducción 7+3 (Visita 8).

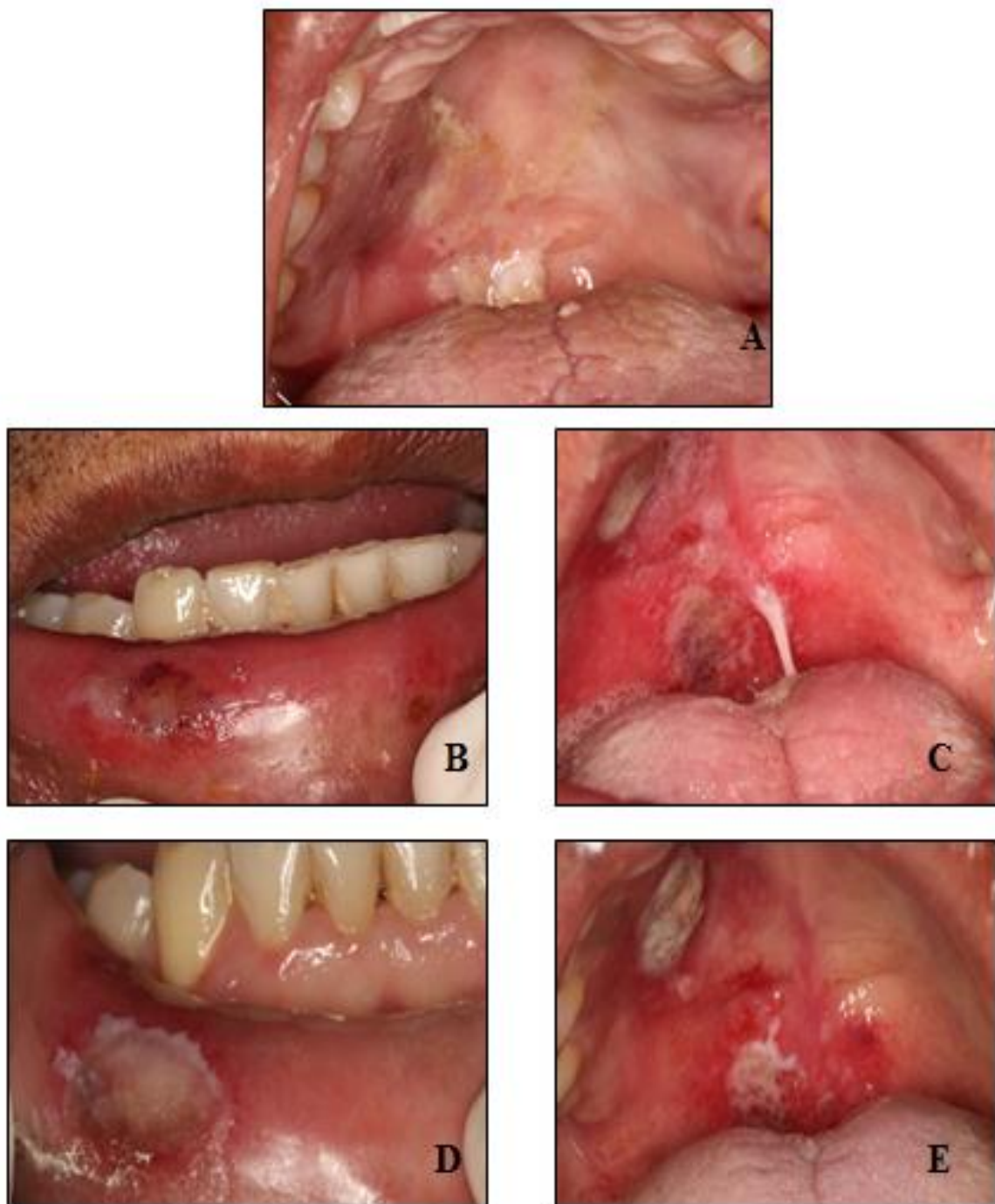


Figura 3. Lesiones causadas por MB. Paciente masculino de 51 años de edad (CSV), con diagnóstico de LMA, bajo esquema de inducción 7+3. El paciente desarrolló ulceración con pseudomembrana en paladar blando en la visita 4 (A), a lo que se agregó eritema severo en la visita 5 (C) y 6 (E). Se observa también eritema leve con pseudomembrana < 1 cm (mucosa labial inferior) en la visita 5 (B), que evolucionó a eritema severo y ulceración/pseudomembrana de 1-3 cm en la visita 6 (D).

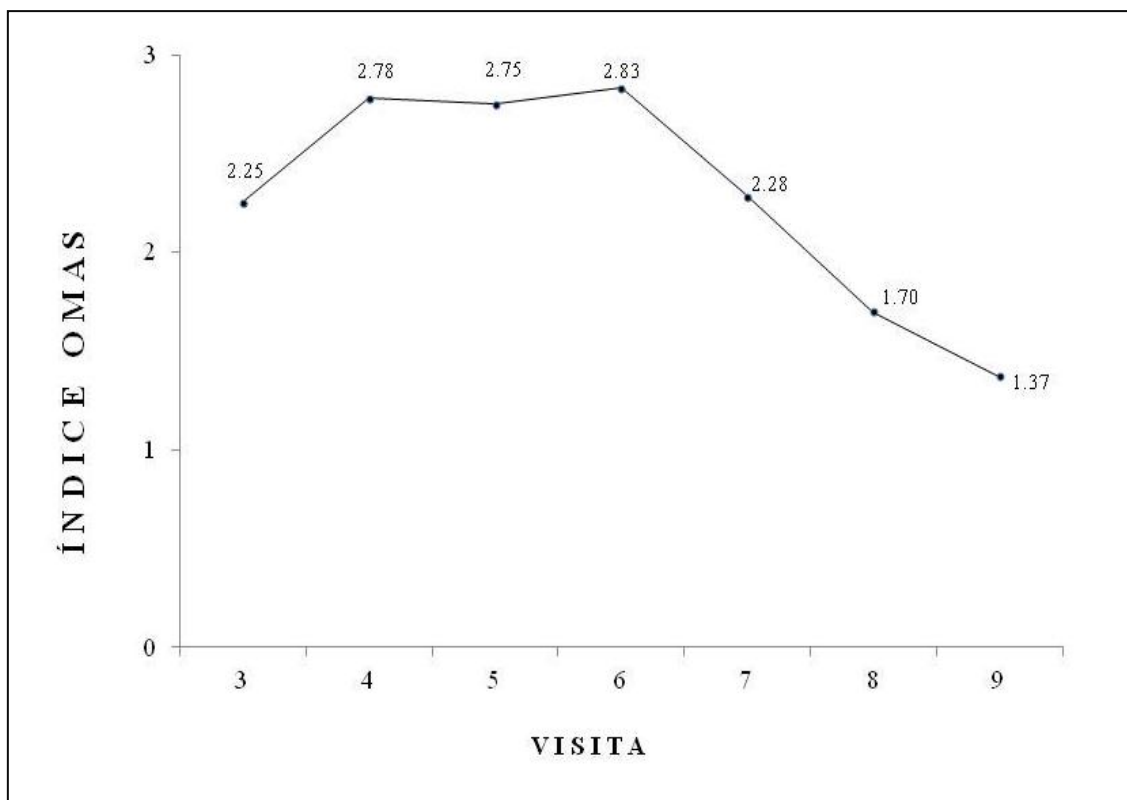


Figura 4. Promedio de índice OMAS por visita en 12 pacientes con LA que desarrollaron MB. Observamos que con el tiempo aumenta hasta llegar al máximo promedio OMAS en la sexta visita (2.83), para luego disminuir.

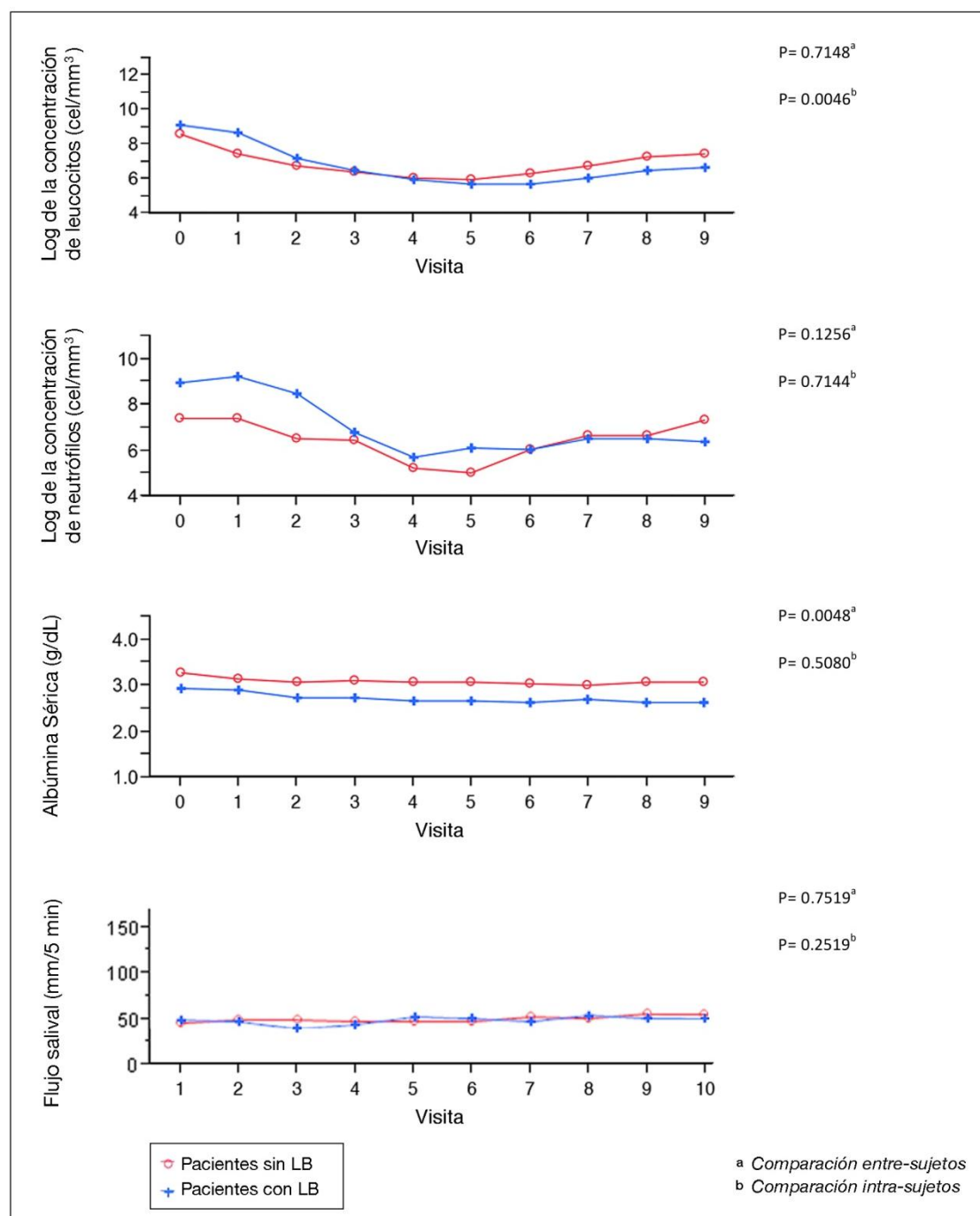


Figura 5. Análisis de varianza múltiple entre la presencia de LB y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival. En los pacientes con y sin LB, los niveles de leucocitos disminuyeron progresivamente hasta la visita 5, cuando comienzan a elevarse ($p=0.0046$). El grupo de pacientes con LB, presenta valores de albúmina sérica más bajos en relación al grupo sin LB ($p=0.0048$). No se observan cambios en los niveles de flujo salival.

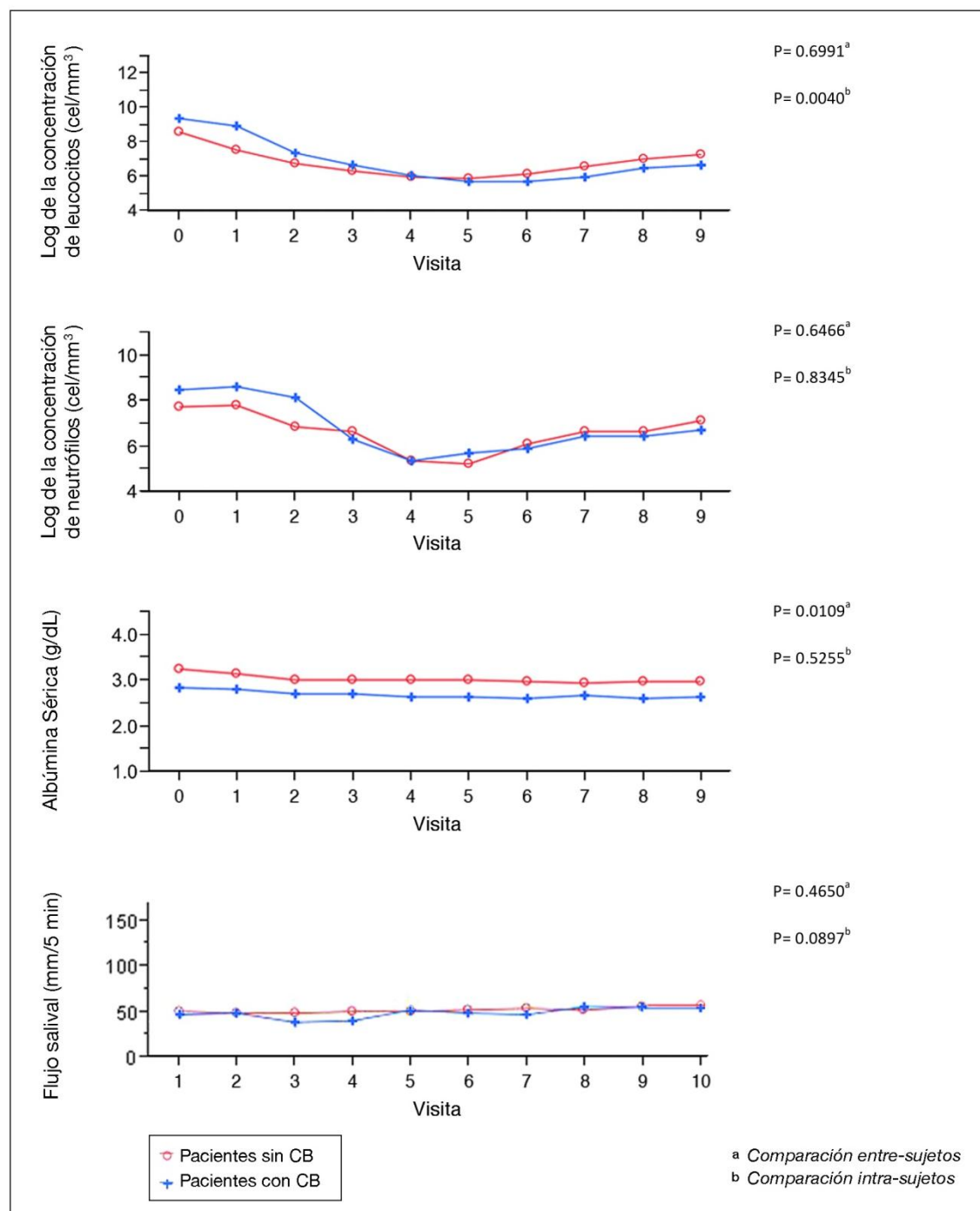


Figura 6. Análisis de varianza múltiple entre la presencia de CB y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival. El comportamiento de los niveles de leucocitos disminuyeron progresivamente hasta la visita 5, cuando comienzan a elevarse ($p=0.0040$). No se observó diferencias entre el grupo con CB y sin CB. Los niveles de albúmina sérica fueron más bajos en el grupo con CB en relación al grupo sin CB ($p=0.0109$). No se observan cambios en los niveles de flujo salival.

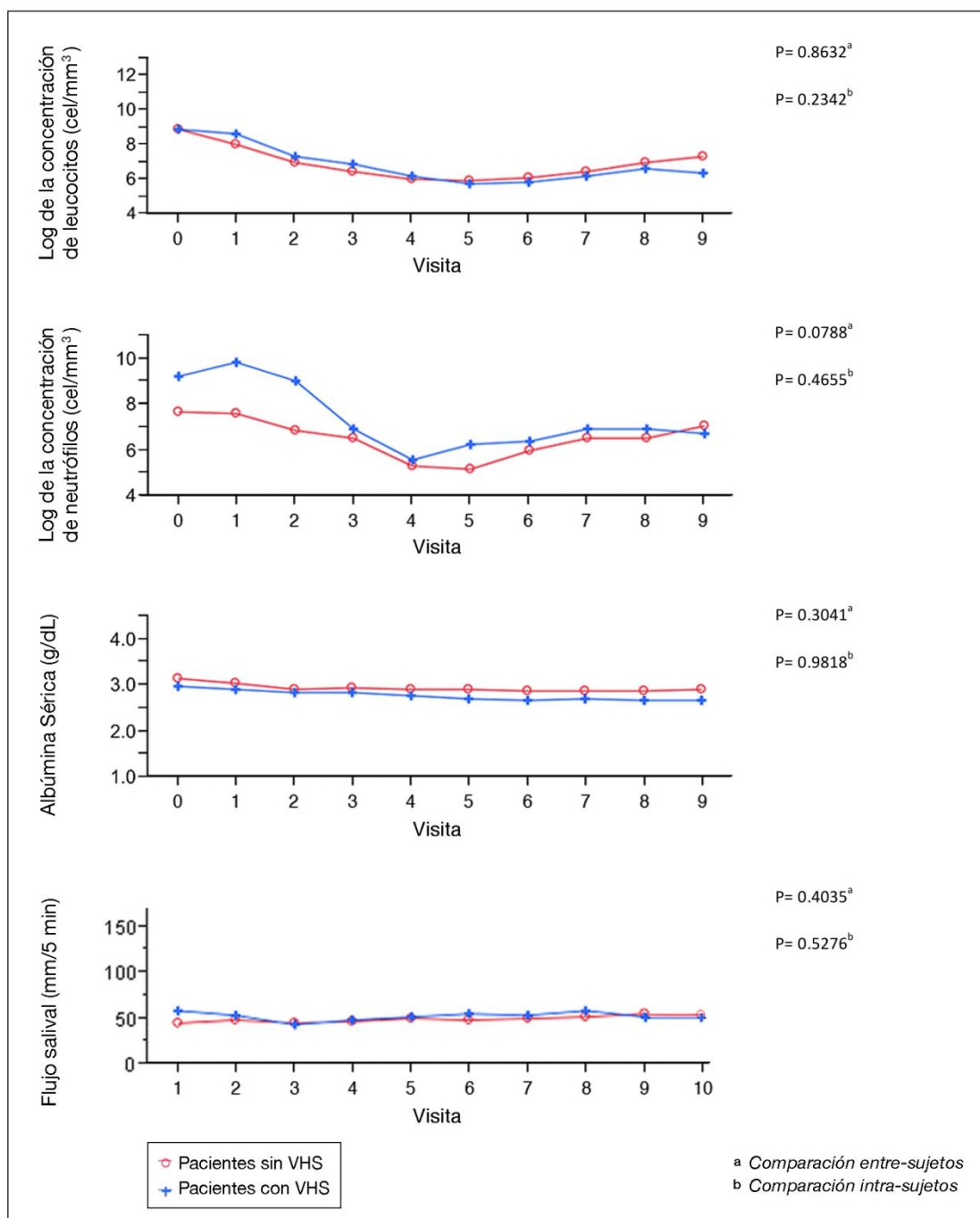


Figura 7. Análisis de varianza múltiple entre la presencia de lesiones por VHS y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival. No se observó asociación entre el desarrollo de lesiones por VHS y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica ni niveles de flujo salival.

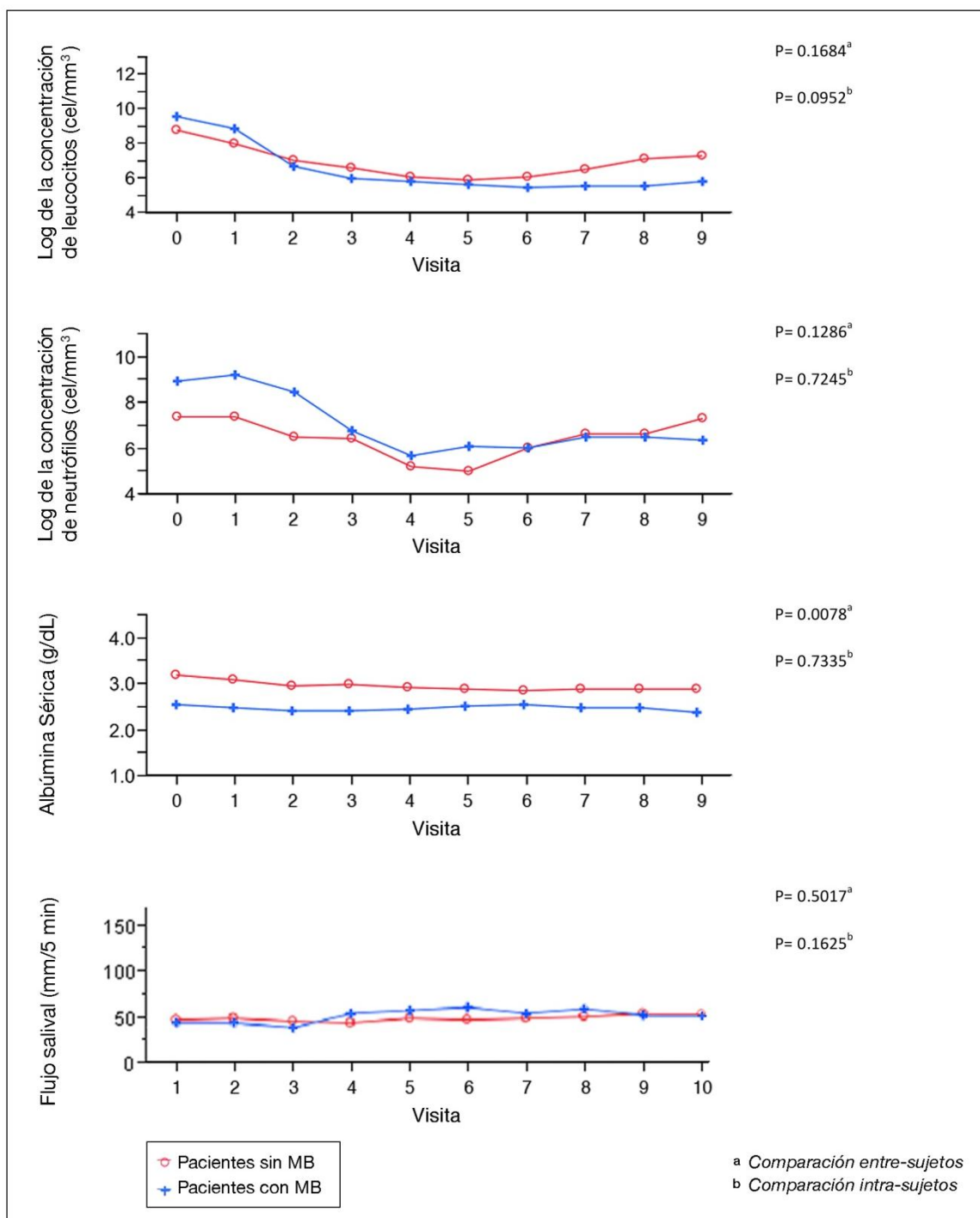


Figura 8. Análisis de varianza múltiple entre la presencia de MB y el conteo de leucocitos, neutrófilos, niveles de albúmina sérica y niveles de flujo salival. Los niveles de albúmina sérica fueron menores en el grupo que desarrollo MB, en relación al grupo sin MB ($p=0.0078$). No se observaron cambios significativos en los niveles de leucocitos, neutrófilos y flujo saliva.

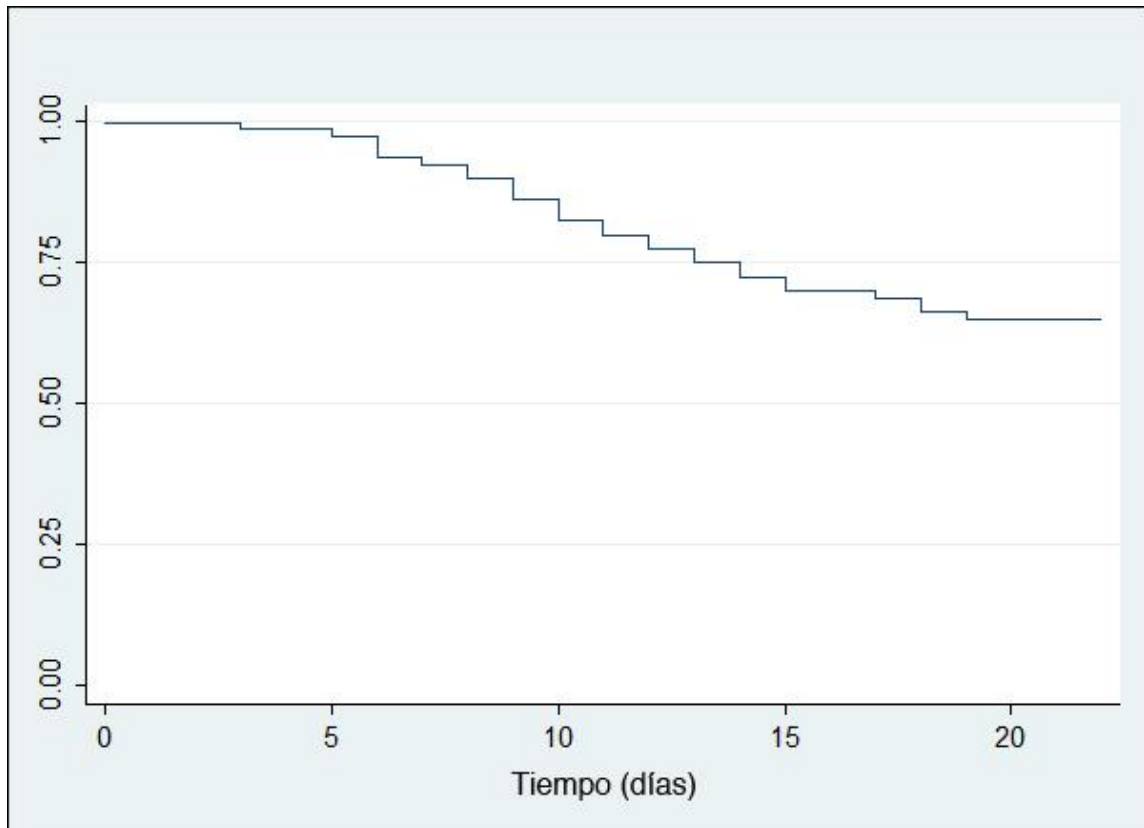


Figura 9. Análisis de sobrevida de Kaplan Meier para el desarrollo de CB en 28 pacientes. La probabilidad de permanecer libre de CB al final del período de seguimiento fue de 65% (IC 95% 53.4-74.3).

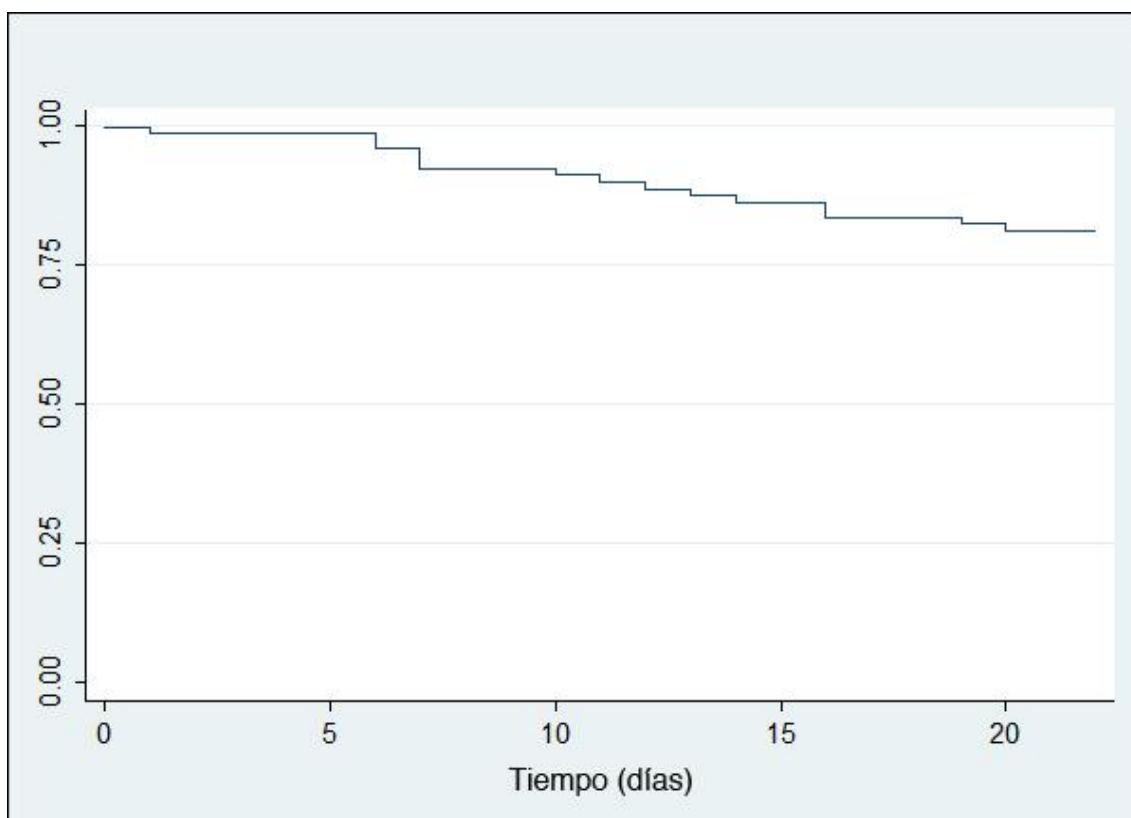


Figura 10. Análisis de sobrevida de Kaplan Meier para el desarrollo de lesiones por VHS en 15 pacientes. La probabilidad de permanecer libre de lesiones por VHS al final del período de seguimiento fue de 81.2% (IC 95% 70.8-88.2).

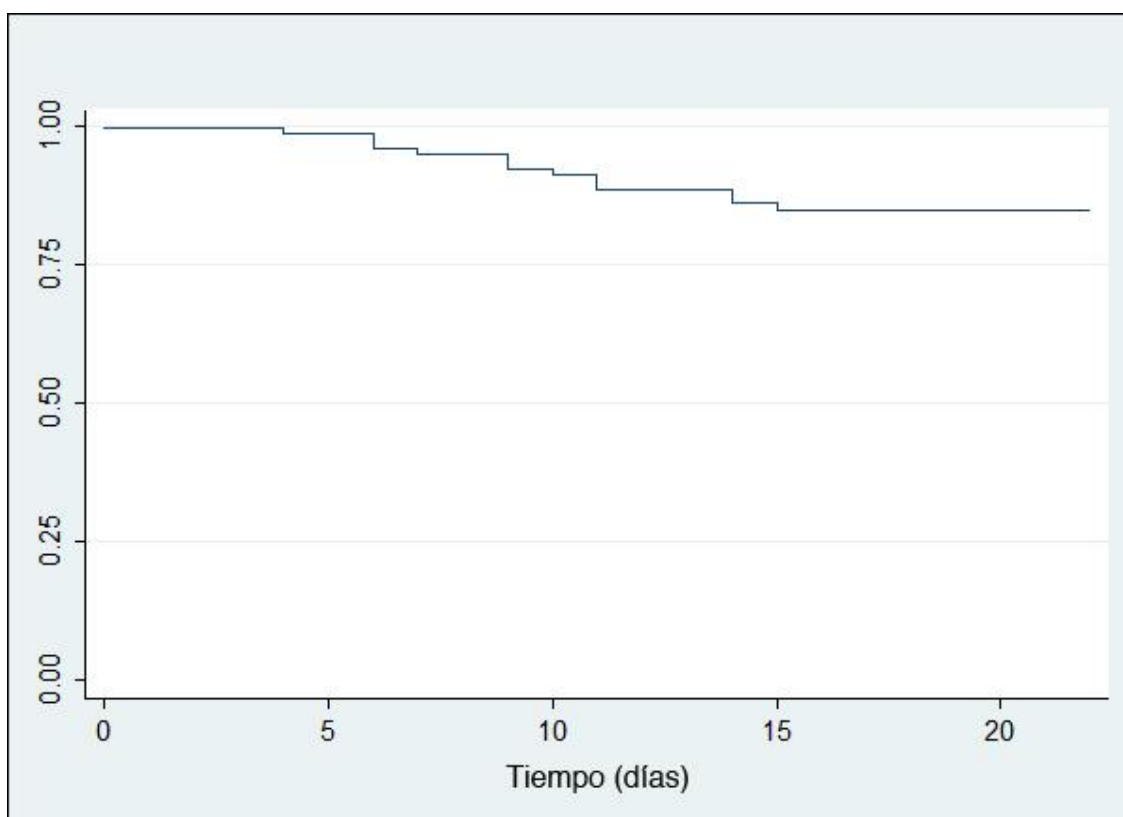


Figura 11. Análisis de sobrevida de Kaplan Meier para el desarrollo de MB en 12 pacientes. La probabilidad de permanecer libre de MB al final del período de seguimiento fue de 85.0% (IC 95% 75.1-91.1).

7. Discusión

En el presente estudio, el 50% de los pacientes con LA que iniciaron QT de inducción desarrollaron algún tipo de LB, siendo la más frecuente la CB (35%). A pesar de que no se observó asociación entre el desarrollo de LB y los niveles de neutrófilos, es importante resaltar que se identificó una disminución paulatina en los niveles de leucocitos en los pacientes con y sin LB, particularmente aquellos que desarrollaron CB. Asimismo, los pacientes que desarrollaron LB, particularmente CB y MB, tuvieron niveles de albúmina sérica más bajos en la visita inicial y durante el seguimiento, en comparación con los pacientes sin LB.

La población estudiada correspondió en igual proporción a hombres y mujeres, de manera similar a lo reportado por otros estudios^{20,36} sin embargo, a nivel mundial (5.2 casos por cada 100,000 habitantes, 5.7 en hombres y 4.6 en mujeres),⁴ la incidencia de LA por año por 100,000 habitantes es mayor en hombres.^{2,42,60,96,112,113} Si bien, la literatura reporta que la LA puede ocurrir en cualquier grupo de edad, se menciona que la LLA es más común en niños y la LMA en adultos,^{1,2,113} por lo que cabe mencionar que el 41.3% de los pacientes del presente estudio en adultos fueron diagnosticados con LMA.

En el presente estudio realizado en adultos, al igual que lo reportado por Ramírez-Amador *et al.*,³⁶ la mediana de edad de los pacientes se encontró en la tercera década de la vida. Otros trabajos han reportado que la cuarta^{20,114} y quinta décadas de la vida son las más frecuentemente afectadas.^{38,96}

Durante el seguimiento, el 50% de los pacientes con LA desarrollaron LB, cifra similar al 46.9% reportado por Dreizen *et al.*,⁶⁰ en adultos con LA. Si bien otros estudios han reportado frecuencias como el 71%²⁰ y el 89%,¹¹⁵ es importante mencionar que en dichas series se incluyeron otras condiciones como el infiltrado leucémico gingival,

lesiones hemorrágicas y queilitis descamativa, lo cual pudiera explicar los valores mencionados.

En el presente estudio, así como en algunos informes previos,^{20,36,72,114} no se encontró asociación entre el desarrollo de LB y las características demográficas y clínicas de los pacientes (tipo de LA, tipo de QT, consumo de tabaco y alcohol, uso de prótesis e higiene bucal). En contraste, otros trabajos han asociado el desarrollo de LB, particularmente MB, con el sexo,^{76,77} la edad,⁷⁵ el tipo de QT,^{51,73,107,116-121} los niveles de neutrófilos,^{20,72} los niveles de albúmina salival,¹²² y el flujo salival.^{72,99}

Con relación al desarrollo de la CB, la incidencia acumulada encontrada (35%) es similar al 30% previamente reportado por Barrett *et al.*,¹¹⁵ y ligeramente más alta que lo encontrado por Dreizen *et al.*,⁶⁰ (19.9%), ambos estudios realizados en pacientes con LA bajo QT convencional. Las cifras aumentan a 45% y 47% en estudios realizados en pacientes que han recibido TCHP,^{39,123} a pesar del establecimiento de terapia profiláctica. En otros trabajos no se han descrito los días en que tarda en aparecer la CB, la duración de la infección, o el porcentaje de pacientes que permanecieron libres de CB al final de periodo de seguimiento, que en el presente estudio fue del 65%.

Al igual que en el presente trabajo, otros investigadores,^{29,36} han reportado que la variante más común de CB en pacientes bajo QT, es la pseudomembranosa, ya que este tipo de candidiasis se asocia con estados profundos de inmunosupresión,^{32,33} como es el caso de los pacientes que reciben QT por LA; sin embargo, otros estudios han reportado series en las que el tipo eritematoso es el más común.²⁰

La incidencia acumulada de lesiones por VHS en el presente estudio (18.7%) fue similar al 13.8% reportado por Ramírez-Amador *et al.*,³⁶ en población mexicana; otros estudios en adultos han reportado frecuencias que varían del 8.8%⁶⁰ al 39%.¹¹⁵ En pacientes con TCHP la frecuencia de lesiones por VHS aumenta hasta el 68.9%.⁴²

La mediana de días al desarrollo de lesiones por VHS, en el presente estudio, fue de 11 días, igual a lo observado por otros investigadores (10.8 días),¹²⁴ en estudios realizados en pacientes con LA y otras malignidades hematológicas. Si bien, en la población general se ha informado que la infección por VHS puede durar hasta 10 días,⁴⁴ en los pacientes incluidos en el presente estudio la duración promedio fue de cinco días, probablemente debido a que los pacientes recibieron terapia antiviral desde que aparecieron los primeros signos de la infección. La probabilidad de permanecer libre de esta infección durante el periodo de estudio fue alta (81.2%), en otras investigaciones este dato no se ha descrito.

En los pacientes con cáncer, diversos factores favorecen la supresión de sistema inmune, incluyendo el cáncer mismo, las altas dosis de QT y el uso de corticoesteroides.¹²⁵ La QT empleada para el tratamiento de la LA produce citotoxicidad, inmunosupresión y mielosupresión, debido al efecto supresor directo sobre las células progenitoras hematopoyéticas, lo cual explica la leucopenia que ocurre después del inicio del tratamiento quimioterapéutico, con el subsecuente incremento en la susceptibilidad a infecciones oportunistas como la CB y las lesiones por VHS.^{18,29,30,60,96,117,126} Una de las principales características de la inmunosupresión inducida por QT es la reducción de linfocitos T (CD4+ y CD8+), linfocitos NK (primera línea de defensa contra infecciones virales), de neutrófilos y de linfocitos B, que ocasiona una disminución en los niveles de inmunoglobulinas séricas. También se ha observado que los agentes quimioterapéuticos puede inducir a la apoptosis de los linfocitos T normales capaces de responder a antígenos.¹²⁵

En relación a la MB, la incidencia acumulada fue de 15%, cifra similar al 19.4% observado en un estudio previo realizado en población adulta.⁶⁰ En otros trabajos las

frecuencias han variado, desde un 24%²⁰ a 64%,⁶¹ hasta 100% en estudios realizados en pacientes con TCHP.^{55,59,116}

En la mayoría de los trabajos publicados en pacientes con LA, al igual que nuestros hallazgos, se ha descrito que el desarrollo de MB sucede en la segunda semana posterior al inicio de la QT, particularmente en los días nueve y 10,^{30,36,127} únicamente un trabajo hace referencia a un inicio más temprano de la MB (día cinco).⁵¹ En pacientes con TCHP, se ha observado que la MB tiene un inicio rápido (día cinco),^{89,90,127} y persiste por hasta dos o tres semanas, particularmente en pacientes tratados con metotrexato.^{116,129,130}

Los sitios afectados por MB en el presente estudio e investigaciones previas,^{36,51,55,56,72,116} correspondieron a mucosa no queratinizada; en este sentido se ha sugerido que el trauma local potencializa la atrofia y los cambios ulcerativos notados como efecto directo de la QT.¹¹⁶ En pacientes mielosuprimidos, la MB también puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de bacteremia y septicemia, debido a la pérdida de la integridad de la mucosa dentro de un medio rico en microflora.^{79,129,131}

El valor del índice OMAS obtenido en este estudio (3.2), es superior al 1.8 reportado en un estudio previo, realizado en pacientes con LA.³⁶ El 58.3% de los pacientes afectados presentaron MB severa (OMAS ≥ 3), similar al 50% descrito por Khouri,⁹¹ otros han descrito que la proporción de pacientes con MB severa varía de 29.3%¹²⁸ a 73.7%.⁸⁹ Si bien en el presente estudio la incidencia fue relativamente menor, el grado de severidad con el que se presentó la MB fue mayor, que en estudios previos con el mismo tipo de población.³⁶

En relación al índice de la OMS,⁶⁸ en el presente estudio, el 75% de los pacientes con MB presentaron grados 1 y 2 de severidad (que representa presencia de dolor/eritema y de eritema/úlceras, y capacidad para ingerir alimentos sólidos), similar al grado 2

informado por Djurick *et al.*,¹²¹ en el 60% de pacientes con malignidades hematológicas. En contraste, en estudios realizados en pacientes bajo QT previa a TCHP; se ha informado que el 40%,⁷⁷ 60%,¹²⁰ 67.4%,¹¹⁷ y el 90%⁹¹ de los pacientes presentan grados 2 al 4 que significa MB severa.

Diferentes investigaciones han sugerido que entre los posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de MB se encuentra el sexo femenino,⁷⁷ ser mayor de 65 años al recibir la QT,⁷⁵ y el tipo de QT administrada,^{51,116,121} particularmente aquellos pacientes bajo metotrexato,^{51,107,118} etopósido,⁷³ daunorrubicina,⁹⁹ melfalán,^{118,120} doxorrubicina, vinblastina,¹¹⁸ adriamicina,¹⁰⁷ ciclofosfamida,¹¹⁷ 5 fluoracilo,¹¹⁹ y edratexato.⁵¹ Sin embargo, en el presente estudio no se encontró asociación entre el desarrollo de MB con dichas variables al igual que en otras investigaciones.^{20,36,72,114}

Algunos investigadores,^{20,72} han reportado una asociación entre el desarrollo de MB con cuentas de neutrófilos menores a 4000 cel/mm³, siendo considerado como un predictor de MB (OR=3.9).²⁰ Sin embargo, en el presente estudio, al igual que en investigaciones previas,^{36,117} no se encontró una asociación entre el desarrollo de MB, con los niveles de neutrófilos.

Con relación a la albúmina sérica, en el presente trabajo, los pacientes con LB, presentaron niveles más bajos que aquellos sin LB (p=0.0048), particularmente los que desarrollaron CB y MB (p=0.0109 y p=0.0078, respectivamente). En estudios previos los resultados han sido contradictorios, ya que algunos investigadores,¹²² han reportan asociación entre el desarrollo de MB y los niveles altos de albúmina salival (r_s 0.49, p=0.001); sin embargo, en otros estudios,³⁶ han encontrado esta asociación. De acuerdo con Van del Velden *et al.*,¹³² en un estudio en pacientes con mucositis gastrointestinal, la hipoalbuminemia ocurrió luego del inicio de la respuesta inflamatoria inducida por la mucositis; de acuerdo a estos investigadores los niveles de albúmina sérica parecen estar

influenciados por la presencia de inflamación, infección o la liberación de citoquinas resultado de la QT. Se ha descrito que la hipoalbuminemia es el resultado del efecto combinado de la inflamación y la inadecuada ingesta proteico-calórica en pacientes con enfermedades crónicas; ambas condiciones pueden reducir la concentración de albumina sérica por disminución en su síntesis. En contraste, la hipoalbuminemia asociada solo al fenómeno inflamatorio se produce por aumento en la tasa catabólica fraccional (FCR) de albúmina y su transferencia fuera del compartimiento vascular.¹³³

La hiposalivación no fue un factor asociado con el desarrollo de MB en el presente estudio, lo que es consistente con otras investigaciones.^{27,130} Sin embargo, algunos reportes,⁷² han encontrado en pacientes que reciben tratamiento con 5 fluoracilo, una asociación entre el desarrollo de MB y los bajos niveles de flujo salival (OR=10); en contraste, en otros estudios,³⁶ se ha encontrado un incremento en el flujo salival durante el seguimiento de los pacientes que desarrollan MB ($r_s = 0.42$).

Cabe resaltar que en el presente estudio los niveles de flujo salival permanecieron estables durante el período de estudio, en congruencia con informes previos,^{27,134-136} Por el contrario, algunos trabajos,^{96-98,100,102,103} han observado una disminución transitoria de flujo salival principalmente durante las dos primeras semanas del inicio de la QT, y un retorno a los valores normales al concluir el tratamiento. Es importante señalar que solamente en el presente estudio y en el trabajo realizado por Ramírez-Amador *et al.*,³⁶ se empleó la versión modificada del test de Schirmer, para cuantificar los niveles de saliva.

Dentro de las fortalezas del presente estudio cabe mencionar, el diseño longitudinal del mismo, y el adecuado tamaño muestral alcanzado; así como, el hecho de que los pacientes estuvieran hospitalizados, lo cual disminuyó al mínimo la pérdida durante el seguimiento. Adicionalmente, la certeza en el diagnóstico de las entidades estudiadas

representa una cualidad importante del trabajo, ya que los exámenes bucales fueron realizados por especialistas con experiencia en el diagnóstico de estas lesiones, con criterios clínicos sólidos, y calibrados ($\kappa=0.93$), y las pruebas diagnósticas específicas, el uso de dos índices para valorar la MB (OMAS Y OMS), permitieron complementar y fortalecer los datos; el índice OMS es de fácil manejo y sencilla aplicabilidad, mientras que el índice OMAS retrata la condición clínica, en cuanto a severidad y extensión.

8. Conclusiones

En el presente estudio, la mitad de los pacientes desarrollaron al menos una manifestación bucal durante el seguimiento, lo cual refleja la importancia del diagnóstico clínico temprano en estos pacientes. Nuestros resultados refuerzan la necesidad e importancia de la evaluación bucal constante por parte del especialista en busca de signos tempranos de infección (CB, lesiones por VHS) o MB, lo cual pudiera favorecer la instauración oportuna de terapéuticas apropiadas. En ocasiones, la apariencia clínica de estas lesiones puede representar un reto diagnóstico. Los hallazgos del presente estudio refuerzan la necesidad del desarrollo de estudios, particularmente ensayos clínicos, que ofrezcan alternativas terapéuticas (preventivas y curativas) para el manejo de las complicaciones bucales en los pacientes con LA bajo QT de inducción, particularmente MB, ya que la severidad con la que se presentó fue alta, afectando la calidad de vida de los pacientes y el costo del tratamiento integral.

9. Referencias bibliográficas

1. Cornell RF, Palmer J. Adult acute leukemia. *Dis Mon* 2012; 58(4):219-238.
2. McKenna SJ. Leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89(2):137-139.
3. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, *et al*. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951.
4. GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer (IARC). Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Disponible en <http://globocan.iarc.fr/>
5. Tirado-Gómez L, Betancourt Mohar A. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas. *Cancerología*. 2007;2:109-120.
6. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical Significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1998; 91(11):3995-4019.
7. Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med*. 2011;31(4):631-647.
8. Labardini MJ, Cervera CE, López NO, *et al*. Leucemia linfoblástica aguda. *Cancerología*. 2011;6:111-115.
9. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010; 24(1):35-63.
10. Ojeda TJ, Balbuena MM, Barbosa IA, *et al*. Leucemia aguda mieloblástica. *Cancerología*. 2011;6:99-102.
11. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet*. 2013; 381(9865):484-495.

12. Matutes E, Pickl WF, Van'tVeer M, *et al.* Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood*. 2011; 117(11):3163-312271.
13. Lo Coco F. Hybrid phenotypes and lineage promiscuity in acute leukemia. *Haematologica*. 1991;76(3):215-225.
14. Borowitz M, Bene MC, Harris NL, Porwit A, Matutes E. Acute leukemias of ambiguous lineage. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* eds. World Health Organization Classifications of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon, France: IAEC Press; 2008:150-155.
15. Bene MC, Castoldi G, Knapp W *et al.* Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*. 1995;9(10):1783-1786.
16. Brunning RD, Matutes E, Borowitz M, *et al.* Acute leukaemias of ambiguous lineage. En: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Haemopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. IARC Press; 2001:106-107.
17. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371(9617):1030-1043.
18. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, *et al.* Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper.CVAD), a dose-intensive régime, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-2801.

19. Ganzel C, Rowe JM. Prognostic factors in adult acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011; 25(6):1163-1187.
20. Ramírez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Mohar A, *et al.* Chemotherapy-associated oral mucosal lesions in patients with leukaemia or lymphoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B(5):322-327.
21. Brennan MT, Elting LS, Spijkervet FK. Systematic reviews of oral complications from cancer therapies, Oral Care study Group, MASCC/ISOO: methodology and quality of the literature. *Support Care Cancer.* 2010; 18(8):979-984.
22. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis.* 2011;17(6):550-559.
23. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: a narrative literature review. *Oral Oncol.* 2011;47(6):441-448.
24. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, *et al.* Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(6):400-422.
25. Barrett AP, Buckley DJ. Oral complications of high-dose melphalan in multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(2):264-267.
26. Cheng KK, Leung SF, Liang RH, Tai JW, Yeung RM, Thompson DR. Severe oral mucositis associated with cancer therapy: impact on oral functional status and quality of life. *Support Care Cancer.* 2010;18(11):1477-1485.
27. Öhrn DE, Wahlin YB, Sjöden PO. Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Support Care Cancer.* 2001;9(4):247-257.

28. Guven GS, UZun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer*. 2006; 14(1):52-55.
29. Lalla RV, Latortue MN, Hong CH, *et al*. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2010; 18(8):985-992.
30. Elad S, Zadik Y, Hewson I, *et al*. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridae. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):993-1006.
31. Raber-Durlacher JE, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE. Oral complications and management considerations in patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Cancer Ther*. 2004;1(4):219-229.
32. Reichart PA, Samaranayake LP, Philipsen HP. Pathology and clinical correlates in oral candidiasis and its variants: a review. *Oral Dis*. 2000;6(2):85-91.
33. Epstein JB, Freilich MM, Le ND. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76(2):169-174.
34. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, *et al*. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2006;14(1):44-51.
35. Sakashita S, Takayama K, Nishioka K, Katoh T. Taste disorders in healthy “carriers” and “no-carriers” of *Candida albicans* and in patients with candidosis of the tongue. *J Dermatol*. 2004; 31(11):890-897.

36. Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Crespo-Solis E, Camacho EI, Gonzáles-Ramírez I, Ponce-de León S. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2010; 18(5):639-46.
37. De Mendonca RM, de Araújo M, Levy CE, *et al*. Prospective evaluation of HSV, *Candida spp.*, and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2012;20(5): 1101-1107.
38. Epstein JB, Ransier A, Lunn R, *et al*. Prophylaxis of candidiasis in patients with leukemia and bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996; 81(3):291-296.
39. Westbrook SD, Kirkpatrick WR, Wiederhold NP, *et al*. Microbiology and epidemiology of oral yeast colonization in hemopoietic progenitor cell transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2013;115(3): 354-358.
40. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, *et al*. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-535.
41. Ullman AJ, Akova M, Herbrecht R. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012;18 (Suppl 7):53-67.
42. Epstein JB, Sherlock C, Page JL, Spinelli J, Phillips G. Clinical study of herpes simplex virus infection in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990; 70(1):38-43.

43. Styczynski J, Reusser P, Einsele H, *et al.* Management of HSC, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. Bone Marrow Transplant. 2009;43(10):757-770.
44. Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinic-pathological features. J Oral Pathol Med. 2008; 37(2):107-121.
45. Beattie G, Whelan J, Cassidy J, Milne L, Burns S, Leonard R. Herpes simplex virus, Candida albicans and mouth ulcers in neutropenic patients with non-haematological malignancy. Cancer Chemother Pharmacol. 1989;25(1):75-76.
46. Scott DA, Coulter WA, Biagioni PA, O'Neill HO, Lamey PJ. Detection of herpes simplex virus type 1 shedding in the oral cavity by polymerase chain reaction and enzyme-linked immunosorbent assay at the prodromal stage of recrudescence herpes labialis. J Oral Pathol Med. 1997;26(7):305-309.
47. Cohen SG, Greenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1985; 59(5):465-471.
48. Schubert MM, Peterson DE, Flournov N, Meyers JD, Trulove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1990; 70(3):286-293.
49. Woo SB, Lee SF. Oral recrudescence herpes simplex virus infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1997; 83(2):239-243.
50. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, Peters N, Sherlock CH. The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive

- patients undergoing head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(6):712-716.
51. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006; 12(3):229-241.
 52. Ricci VL, Cruviel ST, Marchini OT, Thiemy SV, Andrade MM. Radiation therapy and chemotherapy induced oral mucositis. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2007; 73(4):562-568.
 53. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am.* 2008;52(1):61-77.
 54. Cheng KK, Lee V, Li CH, *et al.* Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol.* 2011;47(3):153-162.
 55. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007;5(9 Suppl 4):3-11.
 56. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009;45(12):1015-1020.
 57. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2000; 8(1):68-71.
 58. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol.* 2010; 46(6):452-456.
 59. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003;39(2):91-100.
 60. Dreizen S, McCredie KB, Bodev GP, Keating MJ. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986;62(6):650-653.

61. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*. 2006; 14(2):137-146.
62. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*. 2004;2(6 Suppl 3):3-8.
63. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis*. 2010;16(7): 597-600.
64. Sonis ST. Oral mucositis. *Anticancer Drugs*. 2011;22(7):607-612.
65. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Serum levels of NK kappa B and pro inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(7):1139-1145.
66. Lalla RV, Pilbeam CC, Walsh SJ, Sonis ST, Keefe DM, Peterson DE. Role of the cyclooxygenase pathway in chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2010;18(1):95-103.
67. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, *et al*. The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med*. 2001;30(3): 148-153.
68. World Health Organization. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1979;15-22.
69. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, *et al*. 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; 85(10):2103-2113.

70. Cella D, Pulliam J, Fuchs H, *et al.* Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer*. 2003;98(2):406-412.
71. Greenberg MS, Cohen SG, McKittrick JC, Cassileth PA. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982;53(1):32-36.
72. McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Docha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol*. 1998;34(6):484-490.
73. Bolwell BJ, Kalavcio M, Sobecks R, *et al.* A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow transplant*. 2002;30(9):587-591.
74. Silverman S Jr. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol*. 2007;5(2 Suppl 1):13-21.
75. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol*. 2003;1(4 Suppl 2):18-24.
76. Chansky k, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer*. 2005;103(6):1165-1171.
77. Vokurka S, Bystrická E, Koza V, *et al.* Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicenter study. *Support Care Cancer*. 2006;14(9):974-976.
78. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3373-3377.

79. Anthony L, Bowen J, Garden A, Hewson I, Sonis S. New thoughts on the pathobiology of regimen-related mucosal injury. *Support Care Cancer*. 2006; 14(6):516-518.
80. Sonis S. The quest for effective treatments of mucositis. *J Support Oncol*. 2011; 9(5):170-171.
81. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, *et al*. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. 2004;100(9 Suppl):2026-2046.
82. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, *et al*. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Update clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109(5):820-831.
83. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v261-265.
84. 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;14(6):541-547.
85. Peterson DE, Ohn K, Bowen J, *et al*. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):327-332.

86. Sonis ST. Efficacy of palifermin (keratinocyte growth factor-1) in the amelioration of oral mucositis. *Core Evid.* 2010;4:199-205
87. Raber-Durlacher JE, von Bültzingslöwen I, Logan RM, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):343-355.
88. Peterson DE, Jones JB, Petit RG. Randomized, placebo-controlled trial of Soforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer.* 2007;109(2):322-331.
89. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, *et al.* Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood.* 2007;109(5):2250-2255.
90. Antunes HS, Ferreira EM, de Matos VD, Pinheiro CT, Ferreira CG. The Impact of low power laser in the treatment of conditioning-induced oral mucositis: a report of 11 clinical cases and their review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(3):E189-192.
91. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, *et al.* Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J.* 2009;20(3):215-220.
92. Elad S, Luboshitz-Shon N, Cohen T, et al. A randomized controlled trial of visible-light therapy for the prevention of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2011; 47(2):125-130.
93. Migliorati C, Hewson I, Lalla EV, *et al.* Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of laser and other light

- therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21(1):333-341.
94. Nicolatoy-Galitis O, Sarri T, Bowen J, *et al*. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013; 21(1):357-364.
 95. Main BE, Calman KC, Ferguson MM, *et al*. The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;58(5):545-548.
 96. Wahlin YB. Salivary secretion rate, yeast cells, and oral candidiasis in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(6):689-695.
 97. Månsson-Rahemtulla B, Techanjitswad T, Rahemtulla F, McMillan TO, Bradley EL, Wahlin YB. Analyses of salivary components in leukemia patients receiving chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992;73(1):35-46.
 98. Harrison T, Bigler L, Tucci M, *et al*. Salivary sIgA concentrations and stimulated whole saliva flow rates among women undergoing chemotherapy for breast cancer: an exploratory study. *Spec Care Dentist*. 1998;18(3):109-112.
 99. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;94(1):39-44.
 100. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):207-225.

101. López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A, Bagan-Sebastian JV, Pascual-Gomez E. Comparison of a new test for the measurement of resting whole saliva with the draining and the swab techniques. *Braz Dent J*. 1996;7(2):81-86.
102. Karolewska E, Konopka T, Pupek M, Chybicka A, Mendak M. Antibacterial potential of saliva in children with leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105(6):739-744.
103. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, *et al*. 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;18(8):1039-60.
104. Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth. Second edition. *Gerodontology*. 1997;14(1):33-47.
105. Meurman JH, Laine P, Keinänen S, Pyrhönen S, Teerenhovi L, Lindqvist C. Five-year follow-up of saliva in patients treated for lymphomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(4):447-452.
106. Bates JF, Adams D. The influence of mental stress on the flow of saliva in man. *Arch Oral Biol*. 1968;13(5):593-596.
107. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol*. 1981;7(12):1019-1025.
108. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaría de salud, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Encuesta nacional de adicciones. Primera edición. 2008.

109. Ramírez A, Velia A, Mosqueda T, Adalberto, Hernández LL, Héctor. Estudio epidemiológico de las lesiones de la mucosa oral. Cuadernos CBS. México. D.F. 1986.
110. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. J Am Dent Assoc 1964;68:7-13.
111. López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Bermejo- Fenoll A. A simple test for salivary gland hypofunction using Oral Schirmer's test. J Oral Pathol Med. 2006;35(4):244-248.
112. Rauscher GH, Sandler DP, Poole C, *et al.* Family history of cancer and incidence of acute leukemia in adults. Am J Epidemiol. 2002;156(6):517-526.
113. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. Semin Oncol. 1997;24(1):3-16.
114. 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;73(6):682-689.
115. Barrett AP. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987;63(3):313-316.
116. Woo SB, Sonis ST, Sonis AL. The role of herpes simplex virus in the development of oral mucositis in bone marrow transplant recipients. Cancer. 1990;66(11):2375-2379.
117. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, *et al.* Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. Br J Haematol. 2000;110(2):292-299.

118. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001;51(5):290-215.
119. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003;98(7):1531-1539.
120. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, *et al*. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1519-1525.
121. Djuric M, Jankovic L, Jovanovic T, *et al*. Prevalence of oral herpes simplex virus reactivation in cancer patients: a comparison of different techniques of viral detection. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(2):167-173.
122. Shoval I, Kushner JA, Sukhu B, *et al*. The relationship between mouthrinse matrix metalloproteinases (MMP-1,8,13) and albumin levels with the degree of oral mucositis in allogeneic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(1):33-38.
123. Seto BG, Kim M, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(5):493-497.
124. Lam MT, Pazin GJ, Armstrong JA, Ho M. Herpes simplex infection in acute myelogenous leukemia and other hematologic malignancies: a prospective study. *Cancer*. 1981;48(10):2168-2171.
125. Steele TA. Chemotherapy-induced immunosuppression and reconstitution of immune function. *Leuk Res*. 2002;26(4):411-414.

126. Lockhart PB, Sonis ST. Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979;48(1):21-28.
127. Epstein JB, Schurbert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(3):273-276.
128. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser, A. Prophylaxis and treatment of chemo-and radiotherapy-induced oral mucositis-are there new strategies? *Bone Marrow Transplant.* 1999;24(10):1095-08.
129. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, *et al.* Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19(8): 2201-2205.
130. Elad S, Wexler A, Garfunkel AA, Shapira MY, Bitan M, Or R. Oral candidiasis prevention in transplantation patients: a comparative study. *Clin Transplant.* 2006;29(3):318-324.
131. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, *et al.* Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell. *J Clin Oncol.* 1999;17(8):2446-2453.
132. Van der Velden WJ, Hervers AH, Brüggemann RJ, Feuth T, Peter Donnelly J, Blijlevens NM. Citrulline and albumin as biomarkers for gastrointestinal mucositis in recipients of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 1-5.
133. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial,* 2004;17(6):432-437.

134. Schum CA, Izutsu KT, Molbo DM, Truelove EL, Gallycci B. Changes in salivary buffer capacity in patients undergoing cancer chemotherapy. *J Oral Med.* 1979;34(3):76-80.
135. Laine P, Meurman JH, Tenovuo J, *et al.* Salivary flow and composition in lymphoma patients before, during and after treatment with cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1992. 28B(2):125-128.
136. Sepet E, Aytepe Z, Ozerkan AG, *et al.* Acute lymphoblastic leukemia: dental health of children in maintenance therapy. *J Clin Pediatr Dent.* 1998;22(3):257-260.

10. ANEXOS

Anexo I

CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Incidencia de complicaciones de la mucosa bucal, en pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia

Yo _____ declaro que he sido informado(a) que el Instituto Nacional de Cancerología (INCan), y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) en colaboración con la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), están realizando un estudio clínico para determinar la frecuencia de complicaciones de la mucosa bucal en pacientes con leucemia aguda bajo quimioterapia de inducción. Los hallazgos del presente estudio podrían contribuir en la prevención de dichas complicaciones y de esta forma mejorar la calidad de vida y atención a los pacientes. Es de mi conocimiento que el período de estudio será de 21 días, durante la primer visita (día 0) me realizarán un examen de la cavidad bucal, un cuestionario y la medición del flujo de saliva. En cada visita realizada cada tercer día (lunes, miércoles y viernes), durante los siguientes 21 días, se hará nuevamente el examen de la cavidad bucal, un cuestionario y la medición de flujo salival. Estos procedimientos se realizarán en el área de hospitalización o en el área clínica del Departamento de Hematología, INCan. Voy a ser atendido (a) por personal altamente calificado y especializado.

Durante el seguimiento, en caso se desarrolle algún tipo de infección (candidiasis o lesiones por VHS), se me tomará un frotis citológico con un abate-lenguas para su estudio microscópico, lo que no tienen ningún riesgo ni molestia. En caso de identificarse estos problemas mi médico tratante será informado y podrá iniciar el tratamiento que considere apropiado.

Se ha hecho de mi conocimiento que no existirá ningún cargo para mí por las pruebas utilizadas (frotis citológico, medición de saliva) ni por las consultas efectuadas para los propósitos de este estudio. El resto de las consultas o los procedimientos relacionados con mi padecimiento de base y no relacionados con este estudio correrán por mi cuenta de acuerdo a la clasificación socioeconómica que me ha asignado el Instituto.

Se me ha garantizado que toda la información que se obtenga con este estudio, será confidencial y se consignará en el expediente correspondiente. No será identificado en ninguna publicación o presentación que provenga de este estudio.

Cualquier pregunta o duda que tenga sobre mi enfermedad y tratamiento, puede ser contestada en el la Clínica de Leucemia de este Instituto. De igual manera consultaré cualquier duda acerca del estudio a la Dra. Velía Ramírez-Amador (teléfonos: 5487-0990, extensión 5016 o 5483-7206) y a la Dra. Ileana Hurtado Castillo (teléfono: 5532978273).

ACEPTO LIBREMENTE TOMAR PARTE EN ESTE ESTUDIO. SE QUE PUEDO NEGARME A PARTICIPAR O SUSPENDER MI PARTICIPACIÓN EN EL MOMENTO QUE LO DECIDA. EN CASO DE QUE LO HAGA, LA ATENCIÓN QUE COMO PACIENTE RECIBO DE LA INSTITUCIÓN NO SE VERÁ AFECTADA.

Se me ha proporcionado amplia información sobre los procedimientos realizados a lo largo del estudio y las posibles molestias y beneficios del estudio. También se me ha informado que mi participación en este estudio no implica la administración gratuita de medicamentos que me serán indicados de acuerdo al criterio de los médicos del Departamento de Hematología, INCan.

He leído la información anterior y comprendo los propósitos del protocolo. He tenido la oportunidad de preguntar mis dudas y todas han sido aclaradas, por lo que doy mi consentimiento informado, libre y voluntario para ser participante de este estudio. Me he quedado con una copia de esta forma de consentimiento.

Fecha_____

Firma del paciente_____

Dirección y teléfono_____

Nombre de testigo_____

Dirección y teléfono_____

Firma del testigo_____

Nombre de testigo_____

Dirección y teléfono_____

Firma del testigo_____

Nombre y firma del médico_____

Nombre y firma del investigador_____

ANEXO II. Fichas de recolección de datos.

Ficha basal.




FICHAS CLÍNICAS PARA REGISTRO, MONITOREO, CORRELACIÓN CON EL Censo, EN LA PREVENCIÓN DE ACCIDENTES ASOCIADOS
CON EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA BAJO QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.

Identificación		Nombre: _____		Género: _____	
Edad: _____	Fecha nacimiento: ____/____/____	E escolaridad: _____		Ocupación: _____	
Fecha basal: ____/____/____	Fecha final: ____/____/____	Expediente INCan: _____		CSE: _____	

Tipo de leucemia: LLA () LMA () LL ()		Fecha diagnóstico: ____/____/____
ESQUEMA QUIMIOTERAPIA		Fecha inicio: ____/____/____ Fecha término: ____/____/____
Principio vez () Subsecuente ()	Esquema - 7+3 () - H-CVAD-A () - H-CVAD-B () - O197-A O197-B () - Otros () _____ _____ _____ _____ _____	

Tobacco							
No ()							
Fumador ()	Edad inicio	Duración	Caja	Cigarr	Cigarr	Cigarr	Total consumo
Ex-fumador ()	Edad inicio	Edad fin	Duración	Caja	Cigarr	Cigarr	Total consumo

Alcohol							
No ()							
Bebedor ()	Edad inicio	Duración	Ultrano	Ultrano	Ultrano	Total consumo	
Ex-bebedor ()	Edad inicio	Edad fin	Duración	Ultrano	Ultrano	Total consumo	
Voto () Lique () Tapala () Corrosal () Polque () Mescal () Otro _____ uno 125 ml, tapala 50 ml, uno 30 ml, rosas 30 ml, uno 30 ml, cor-sal 110 ml, rosas 30 ml, polque 150 ml							

Valores de laboratorio basales:				Fecha: ____/____/____
Eritrocitos: _____	Leucocitos totales: _____	Linfocitos totales: _____		
Neutrófilos: _____	Plaquetas: _____	Albumina: _____		
Neutropenia: No () Si ()	Leve () >500/mm ³	Grave () <500/mm ³	May grave () <100	

Uso de prótesis: No () Si ()		Totál () Parcial ()
Índice de higiene bucal simplificado		
16 (Bucal)	11 (Bucal)	26 (Bucal)
46 (Lingual)	31 (Bucal)	36 (Lingual)

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

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



ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO, CONTROLADO CON PLACEBO, PARA LA PREVENCIÓN DE NECROSIS BUCAL CON
BOSQ. 500MG/500MG DE DORICICLINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA BAJO QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN.

Identificación	Nombre:	Fecha: / /
Exp. INCas:	Ambulatorio () Hospitalizado () Casa	Visita No.

Localización	Úlcera				Pseudomembrana				Eritema			Total
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	
Carnillo derecho	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Carnillo 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 Úlc/Pseudo												
TOTAL												

Úlcera/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 () >300-1500		Grave () >100-500	
Fecha inicio: / /		Duración: / /		May grave () <100	
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 ()

Protis Cardido sp Si () No ()

Protis VHS Si () No ()

Resultado

Resultado

Observaciones:

Ficha de seguimiento

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.

FICHA SEGUIMIENTO

Identificación _____	Nombre _____	Fecha: __/__/__
Expediente _____	Ambulatorio () Hospitalizado () cama _____	Visita no. _____

Mucositis: Si () No ()

Puntaje WHO: ¹Dolor, eritema, ²Eritema, úlceras, puede ingerir sólidos, ³Úlceras, ingiere líquidos, ⁴No puede ingerir

Localización	Úlcera				Pseudomembrana				Eritema		
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 y ventral der.	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2
Lengua lateral y 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/leño frías	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											

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

Valores de laboratorio:

Eritrocitos _____ Leucocitos totales _____ Linfocitos totales _____
 Neutrófilos _____ Plaquetas _____ Albúmina _____
 Neutropenia: No () Si () Leve >150-1500 () Grave 100-150 () 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 problema 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:

ANEXO III

Consumo de tabaco

Los individuos incluidos en el estudio serán clasificados como no fumadores, fumadores y ex fumadores, de acuerdo a los siguientes criterios

1. Los no fumadores son individuos que reportaron nunca haber fumado, o haber fumado menos de un cigarrillo al día durante toda su vida.
2. Los fumadores serán definidos como individuos que han fumado al menos un cigarrillo al día durante el año previo a su inclusión en el estudio.
3. Los ex-fumadores fueron aquellos individuos que habían dejado de fumar al menos 12 meses antes de su inclusión al estudio.

Se interrogará a los fumadores y ex fumadores sobre la edad de inicio y de término del hábito tabáquico, y la cantidad de cigarros consumidos por día. La cantidad acumulativa de tabaco se calculará en paquetes/año (No. cigarros por día x 365.25 x años de consumo/20).

La variable *Consumo acumulativo de tabaco* fue categorizada en tres categorías: 0, <25, y ≥ 25 paquetes/año.

Consumo de alcohol

El consumo de bebidas alcohólicas será calculado en unidades de bebida (UB), de acuerdo al tipo de bebida que sea consumida, y tomando en cuenta el contenido de etanol de cada una de ellas (SSA, ENA 2008):

vino	125 ml	tequila	30 ml
Ron	30 ml	mezcal	30 ml
licor	30 ml	cerveza	330 ml
Brandy	30 ml	pulque	330 ml

Los individuos incluidos en el estudio fueron clasificados como: no bebedores, bebedores y ex bebedores.

1. Los no bebedores serán sujetos que han bebido menos de una UB por semana, o que reportaron no haber bebido nunca serán considerados no bebedores.
2. Los bebedores son definidos como aquellos individuos que habían bebido al menos una UB por semana durante el año previo al estudio.
3. Los ex-bebedores incluyen a los individuos que han dejado de consumir bebidas alcohólicas al menos un año antes de su inclusión en el estudio.

Los bebedores y ex-bebedores serán interrogados acerca de la edad en la que iniciaron y dejaron de consumir alcohol. Se calculó la cantidad acumulativa de UB en UB-año (Unidad de bebida semanal x 52 x años de consumo).

La variable *Consumo acumulativo de alcohol* fue dividida en tres categorías: 0, <16, y ≥ 16 UD-año.

ANEXO IV

ORDEN SISTEMÁTICO PARA EL EXAMEN BUCAL

Se llevo a cabo siguiendo el orden de Ramírez Amador, V, et al., 1986 y de acuerdo con el esquema secuencial de la OMS para estudios epidemiológicos de tejidos blandos de la cavidad bucal, el cual está basado en la clasificación de Roed Petterson y Renstrup.

- 1- **Labio externo, superior e inferior.** Parte del labio cubierta por piel limitada en la parte superior por el surco nasolabial, a los lados por los surcos nasogenianos y en la parte inferior por el surco labio mentoniano.
- 2- **Área bermellón, superior e inferior.** Área de color rojo que está entre el labio externo y la mucosa labial.
- 3- **Comisuras labiales, derecha e izquierda.** Área de mucosa bucal que se extiende aproximadamente 1.5 cm distalmente del ángulo de la boca.
- 4- **Mucosa labial, superior inferior.** Área rectangular que se extiende del borde bermellón a un centímetro de la parte más profunda del surco bucal y lateralmente a una línea trazada verticalmente de los ángulos de la boca.
- 5- **Surco bucal superior e inferior.** Área comprendida entre la línea mucogingival, a una línea imaginaria que corre paralela y que está ubicada a 1cm de la mucosa bucal.
- 6- **Mucosa bucal derecha e izquierda.** Parte interna de los carrillos limitada por los surcos bucales superior o inferior y anteriormente por la mucosa labial
- 7- **Frenillo labial superior e inferior.** Banda continua de tejido blando localizada en la línea media que une a la mucosa labial con la mucosa alveolar.
- 8- **Paladar duro.** Área triangular comprendida entre el proceso alveolar superior y la unión del paladar duro y blando.
- 9- **Paladar blando.** Área limitada en su parte anterior por la unión con paladar duro y en la posterior con los pilares anteriores, amigdalinos e incluyendo la úvula.

- 10- **Amígdalas.** Área posterior que limita a la cavidad bucal en su parte más anterior y posterior a la faringe
- 11- **Base del dorso en la lengua.** Área rectangular posterior a la V lingual y entre los dos pilares anteriores.
- 12- **Lengua tercio medio.** Área triangular posterior a la punta de la lengua limitada atrás por el surco terminal y a los lados por los bordes laterales.
- 13- **Punta de lengua.** Área circular con un radio de aproximadamente 1cm. Ubicado en la parte anterior de la misma.
- 14- **Bordes laterales derecho e izquierdo.** Área rectangular que empieza posterior a la punta de la lengua, se extiende atrás y cubre 1cm del borde dorsal y ventral de la lengua.
- 15- **Superficie ventral de la lengua.** Superficie inferior de la lengua, limitada lateralmente por los bordes de la lengua e inferiormente por el piso de la boca.
- 16- **Piso de boca.** Frontal: área triangular cuyo vértice está localizado en el frenillo lingual y cuya base está formada por el área comprendida por las caras distales de los caninos inferiores.
- 17- **Lateral:** derecho e izquierdo. Áreas triangulares al área frontal.
- 18- **Frenillo lingual.** Banda continua de tejido blando localizada en línea media que une a la parte ventral de la lengua con el piso de la boca.
- 19- **Surco lingual.** Se encuentra entre la línea mucogingival lingual y el piso de boca.
- 20- **Encía libre.** La encía libre o marginal es la parte coronaria no insertada que rodea al diente a modo de manguito y forma el surco gingival.
- 21- **Encía adherida.** Esta encía, está limitada por la unión mucogingival y por la línea del surco gingival libre y puede presentar un ancho variable.

22- **Proceso alveolar superior.** Reborde óseo en forma de herradura, suavemente convexo, no presenta dientes y está cubierto por mucosa.

23- **Proceso alveolar inferior.** Reborde óseo en forma de herradura, convexo, no presenta dientes y está cubierto por mucosa.

ANEXO V

ÍNDICE DE HIGIENE BUCAL SIMPLIFICADO DE GREENE & VERMILLION

Componentes del Índice:

- Índices de depósitos blandos → restos de alimentos, pigmentos.
→ Placa Bacteriana.

Dientes que mide:

- | | | |
|-----|---|------------------------------------|
| 1.1 | } | se les mide por la cara vestibular |
| 1.6 | | |
| 2.6 | | |
| 3.1 | | |
| 4.6 | } | se les mide por la cara lingual |
| 3.6 | | |

-Si no está alguno se toma el vecino. En el caso del incisivo central derecho, si no está se toma el I.C. izquierdo. Y en el caso de los molares se elige el 2 M cuando no está el 1°.

Criterios:

-Depósitos blandos:

- 0 → No hay depósitos ni pigmentaciones.
- 1 → Existen depósitos en no más del 1/3, o hay pigmentación.
- 2 → Existen depósitos que cubren más del 1/3, pero menos que 2/3.
- 3 → Los depósitos cubren más de 2/3 de la superficie dentaria.



Cálculo del índice:

Índice	=	$\frac{\text{Suma de códigos}}{\text{Nº de Dientes}}$
--------	---	---

Niveles de IHO

- | | |
|----------|------------|
| 0.0-1.0 | : óptimo |
| 1.1-2.0 | : regular |
| 2.1-3.0 | : malo |
| más de 3 | : muy malo |

Anexo VI

Índice OMAS

El índice OMAS valorar la presencia de lesiones por mucositis bucal (eritema, úlcera/pseudomembrana) en nueve sitios diferentes de la mucosa bucal (mucosa labial, mucosa yugal, vientre y bordes laterales de lengua, piso de boca, paladar blando/istmo de las fauces y paladar duro).

Localización	Úlcera				Pseudomembrana				Eritema			
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 y ventral derecha	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	
Lengua lateral y 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 Úlc/Pseudo					—				—			—
TOTAL												

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

Se valora con una escala de:

Presencia de Eritema

- 0 = no lesión
- 1 = no severo
- 2 = severo

Presencia de úlcera/pseudomembrana (tamaño)

- 0 = sin lesión
- 1 = < 1cm²
- 2 = 1 – 3 cm²
- 3 = > 3 cm²

El valor de OMAS se obtiene sumando los valores de eritema y úlcera/pseudomembrana en cada sitio y dividiendo este resultado entre el número de sitios afectados.

Los valores van de 0 (sin MB) a 5 (MB severa).⁶⁹

Anexo VII. Operacionalización de variables

VARIABLES DEPENDIENTES		
	Tipo	Operacionalización
Manifestaciones bucales	Dicotómica	Presencia o ausencia
Candidiasis Bucal	Dicotómica	Presencia o ausencia
Infección por VHS	Dicotómica	Presencia o ausencia
Mucositis bucal	Dicotómica	Presencia o ausencia
VARIABLES INDEPENDIENTES		
Edad	Dimensional	Escala numérica, tomando en cuenta los años cumplidos por el paciente.
Sexo	Dicotómica	Masculino o femenino
Tipo de LA	Nominal	LLA, LMA, o LH
Esquema de QT	Nominal	Hiper-CVAD, 7+3, Otros
Consumo de tabaco y alcohol	Dicotómica	Si o no (anexo 2)
Higiene bucal	Ordinal	Medido a través del IHOS (anexo 4) (<1: adecuada, 1-1.9: aceptable, >2: deficiente)
Uso de prótesis bucal	Dicotómica	Presencia o ausencia
Conteo de leucocitos	Dimensional	Valores de referencia INCAN 4800-10800 cel/mm ³
Conteo de neutrófilos	Dimensional	Valores de referencia INCAN 1400-6500 cel/mm ³
Niveles de albúmina sérica	Dimensional	Valores de referencia INCAN 3.8-4.9 g/dL
Niveles de flujo salival	Dimensional	Test de Schirmer modificado: mide el flujo salival (en mm) durante 5 minutos. Se consideró hiposalivación a una medición igual o menor de 30 mm en 5 minutos

