

Mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer: Relación con la neutropenia y protocolo de tratamiento

Ninoska Viera^{1}, Neira Chaparro², Thais Rojas Morales² y Dariana Griman Arrieta³*

¹Área de Biología Oral, Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología Universidad del Zulia.

²Área de Clínica y Patología, Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología Universidad del Zulia.

³Auxiliar de Investigación. Cursante de la Maestría de Biología, Mención Inmunología Básica.

E-mail: ninoskaviera@cantv.net; neirach@yahoo.com; moralesrojas@cantv.net; darianagriman@hotmail.com

Resumen

Introducción: Las mucositis es la complicación oral más común inducida por la quimioterapia; es el resultado de interacciones complejas entre múltiples factores, entre los que resaltan los estadios de neutropenia y el protocolo de tratamiento. **Objetivo:** El propósito de este estudio fue determinar la relación entre la mucositis oral, la neutropenia y el protocolo de tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas del Servicio de Oncohematología de la Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo. **Materiales y Métodos:** se realizó una investigación retrospectiva entre los años 2000 y 2005. Se incluyeron en el estudio historias clínicas de pacientes con cáncer en edades de 0 a 18 años, que recibieron quimioterapia y/o radioterapia. **Resultados:** De los 77 pacientes evaluados, 42 (54,54%) desarrollaron mucositis, de los cuales 28 (66,66%) correspondieron al sexo masculino y 14 (33,34%) al femenino. El mayor porcentaje (35,71%) de mucositis se observó en el grupo de 0 a 5 años de edad. El tipo de protocolo de tratamiento donde se evidenció mayores casos de mucositis fue el Protocolo Total XV, con 16 pacientes (38,11%). Se observó una correlación significativa entre la mucositis y la neutropenia ($r= 0,9734$, $p<0,0001$). **Conclusión:** Existe una relación de la mucositis y los estadios de neutropenia, especialmente durante la administración del Protocolo Total XV.

Palabras clave: Enfermedades neoplásicas, mucositis, neutropenia, protocolo de tratamiento, pacientes pediátricos.

* Autor para correspondencia: Telf: 0261-7597346 - 7597347

Oral Mucositis in Pediatric Patients with Cancer: Relation to Neutropenia and Treatment Protocol

Abstract

Objective: The intention of this study was to determine the relation between oral mucositis, neutropenia and treatment protocol in pediatric patients with neoplastic diseases in the Oncohematology Service of the Foundation Hospital of Pediatric Specialties in Maracaibo. **Materials and Methods:** The study was made through a retrospective investigation of the years 2000-2005. Clinical histories of patients with cancer from the ages of 0 to 18 years who had received chemotherapy and/or x-ray therapy were included in the study. **Results:** Of the 77 patients evaluated, 42 (54.54%) developed mucositis, 28 (66.66%) of them males and 14 (33.34%) females. The highest percentage (35.71%) of mucositis was observed in the 0-5 age group. The type of treatment protocol that evidenced more cases of mucositis was Total Protocol XV, with 16 patients (38.11%). A significant correlation between mucositis and neutropenia was observed ($r= 0.9734$, $p < 0.0001$). **Conclusion:** A relation exists between mucositis and the stages of neutropenia, especially during the administration of Total Protocol XV.

Key words: Neoplastic diseases, mucositis, neutropenia, treatment protocol, pediatric patients.

Introducción

Las neoplasias malignas constituyen la tercera causa de muerte en los seres humanos de todo el mundo, incluyendo los pacientes pediátricos¹.

En la infancia, el cáncer generalmente afecta las estructuras predominantemente embrionarias relacionadas con la proliferación y diferenciación celular, comprometiendo con mayor frecuencia las células del sistema hematopoyético. Ello origina las denominadas neoplasias sistémicas², entre las cuales se encuentran las leucemias y los linfomas³. La leucemia linfoblástica aguda es la forma más común de cáncer en los niños y es una de las más implicadas en la aparición de complicaciones estomatológicas severas⁴.

Entre las complicaciones estomatológicas más comunes que ocurren en niños con

cáncer se encuentran la mucositis, la xerostomía, la hipogeusia, el trismo, la osteoradionecrosis y las infecciones locales. Estas complicaciones pueden incidir en el agravamiento del cuadro clínico, incrementando el riesgo a las infecciones, comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando significativamente el grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes^{2,5,6}.

La quimioterapia y la radioterapia pueden constituirse en agentes estomatotóxicos y potencialmente inductores de complicaciones estomatológicas como la mucositis, debido a que en la cavidad bucal confluyen ciertos factores durante la función oral normal^{6,7} como las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la presencia de trauma a los tejidos orales y una microflora diversa y compleja, que la hacen especialmente susceptible a los efectos tóxicos de estos tratamientos⁸⁻¹¹. La mucositis,

descrita como una injuria de la barrera mucosa, constituye un proceso patobiológico, dinámico y complejo que se inicia clínicamente con la inflamación y el enrojecimiento de la mucosa, pudiendo progresar hacia lesiones ulcerosas y afectar todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. Cuando es referida únicamente a la mucosa bucal, se conoce como mucositis oral o estomatitis^{8,9,12-14}.

En 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la mucositis según su estado de severidad, desde el grado 0 hasta el grado 4. En el grado 0 no se observa ningún signo ni síntoma de mucositis; el grado 1 se caracteriza por presentar enrojecimiento; en el grado 2 aparece eritema, úlcera y el paciente puede consumir alimentos sólidos; en el grado 3 se observan úlceras con eritemas extensos y el paciente no puede consumir alimentos sólidos. Por último, en el grado 4 aparece una mucositis extensa que impide la alimentación¹⁵.

Las lesiones características de la mucositis se desencadenan por estomatotoxicidad directa e indirecta. Las toxicidades directas comienzan por la lesión primaria de los tejidos orales, mientras que las indirectas son causadas por efectos secundarios no orales que afectan la cavidad bucal, como la mielosupresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección^{12, 16}.

El riesgo de aparición de la mucositis es exacerbado cuando los agentes quimioterapéuticos, que producen toxicidad en la mucosa, se administran en dosis elevadas en programas repetitivos o en combinación con irradiación ionizante⁴.

Algunos estudios han reportado cifras de mucositis por quimioterapia entre un 30% y 75%^{13,5,17}. Sin embargo, la prevalencia, incidencia y severidad de esta complicación puede variar de acuerdo con muchos factores, entre ellos, la edad, la dosis y el tipo de agente ci-

tostático. Los pacientes pediátricos pueden resultar afectados por mucositis en un porcentaje tres veces mayor que en los adultos y un aumento en la frecuencia según algunos autores, parece estar en relación con la aplicación de protocolos de alto riesgo¹⁶.

Otros múltiples factores están relacionados con la aparición de la mucositis como el tipo de tumor, el estado nutricional del paciente, el protocolo de tratamiento y la neutropenia. Esta última se entiende como la disminución del número de neutrófilos en sangre periférica por debajo de 1.500 células por mm³ (contaje absoluto de neutrófilos)¹⁸⁻²¹.

Debido a la multiplicidad de factores que pueden estar involucrados en la aparición de mucositis y las relaciones que puedan establecerse entre ellos, nos hemos propuesto determinar en este estudio la relación entre la mucositis oral, la neutropenia y el protocolo de tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas en el servicio de Oncohematología de la Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo.

Materiales y Métodos

Se realizó una investigación retrospectiva entre los años 2000 y 2005 en la Unidad de Oncohematología de la Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo. Se incluyeron en el estudio todas las historias clínicas de pacientes con cáncer en edades de 0 a 18 años, que recibieron quimioterapia y/o radioterapia y con diagnóstico de mucositis oral según los criterios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se elaboró un instrumento para recabar la información, el cual contenía datos tales como identificación del paciente, edad, sexo, diagnóstico, protocolo de tratamiento, número de veces que presentó episodios de mucositis oral y contaje de neutrófilos. Fueron utilizados pro-

cedimientos no paramétricos para comparar los grupos analizados con ayuda del paquete estadístico de Prisma, versión 4.0. Para la asociación entre las variables se utilizó la correlación lineal Pearson. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

De los 77 pacientes evaluados, 42 (54,54%), desarrollaron mucositis, correspondiendo 28 (66,66%) al sexo masculino y 14 (33,34%) al femenino. El mayor porcentaje de niños con mucositis (35,71%) se observó en el grupo de 0 a 5 años de edad (Tabla 1).

La Tabla 2 muestra el tipo de protocolo de tratamiento, neutropenia y mucositis, en el que se observa el mayor número de casos de mucositis en el Protocolo Total XV, con un 38,11% (16 pacientes).

La Tabla 3 muestra la frecuencia entre mucositis y neutropenia según diagnóstico. Se observó una correlación significativa entre la mucositis y la neutropenia con un valor de $(r) = 0,9734$ y $p < 0.0001$.

Discusión

En los últimos cuarenta años se ha registrado un importante avance en el tratamiento de enfermedades malignas¹⁷. El pronóstico de los niños con cáncer ha mejorado significativamente: las tasas de supervivencia para ni-

ños con leucemia linfoblástica aguda se han ubicado cerca del 80% y para los afectados con tumores del sistema nervioso central cerca del 65%. Sin embargo, la toxicidad provocada por el tratamiento quimioterápico produce efectos colaterales como la mucositis, la cual aparece con frecuencia por la utilización de altas dosis de quimioterapia y por combinaciones de éstas²². La mucositis oral está caracterizada por edema, eritema, dolor y ulceración de la mucosa¹². En general, los pacientes de menor edad parecen tener un mayor riesgo de desarrollar mucositis inducida por quimioterapia. En este estudio, se encontró un mayor número de pacientes afectados por mucositis entre 0 y 5 años de edad. Esto podría atribuirse a la presencia de una tasa mitótica elevada del epitelio y a un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico presente en el epitelio de pacientes más jóvenes^{23,24}. Otra de las posibles causas podría ser atribuida a la diferencia reportada en la flora microbiana residente en pacientes pediátricos y adultos y su respuesta a la quimioterapia¹⁷.

En este estudio se encontró un mayor número de pacientes afectados del sexo masculino y con una edad media de 8,9 años, lo que coincide con los hallazgos reportados por Cruz²⁵, quien encontró en su estudio un 65% de pacientes masculinos afectados con una edad media de 8,7 años²⁵.

Los agentes antineoplásicos que probablemente causan mayor porcentaje de mucositis son la bleomicina, el fluoracilo, la doxorubi-

Tabla 1. Frecuencia de casos de mucositis de acuerdo con los grupos etarios.

Grupos de Edades	N°	%
0 - 5 años	15	35,71
6- 10 años	10	23,80
11 - 15 años	9	21,42
16 - 20 años	8	19,07
Total	42	100

Tabla 2. Protocolos de tratamientos, neutropenia y mucositis.

Protocolo	Neutropenia		Mucositis	
	Nº	%	Nº	%
LMB 89	3	7,14	4	9,52
TXIII	0	0	1	2,38
BFM-95	3	7,14	4	9,52
TXV	8	19,04	16	38,11
ALLR16	0	0	1	2,38
POG-9457	2	4,76	2	4,76
TVX/POG-412/R16	1	2,38	3	7,14
AQUATELLA	2	4,76	2	4,76
POG-8850	1	2,38	1	2,38
Radioterapia	0	0	1	2,38
PN-LEUC-BIF	1	2,38	2	4,76
LMB-96	0	0	1	2,38
D-9502	1	2,38	1	2,38
LMA-97	1	2,38	1	2,38
POG-9802	1	2,38	2	4,76
TOTAL	24	57,14	42	100

LMB-89: Protocolo para Linfoma No Hodking de Células B (Burkitt). **TXIII:** Protocolo Total XIII utilizado para Leucemia Linfoblástica Aguda. **BFM 95:** Grupo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM). Protocolo utilizado para Linfoma No Hodking (linfoblástico). **TXV:** Protocolo Total XV utilizado para Leucemia Linfoblástica Aguda. **ALLR16:** Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). Otro tipo de protocolo para Leucemia Linfoblástica Aguda. **POG- 9457:** Pediatric Oncology Group (POG). Protocolo utilizado para Sarcomas. **TVX/ POG-412/ R16:** Combinación de tres tipos de protocolos. **AQUATELLA:** Esquema de la Enfermedad de Hodking. Diseñado por Dra. Greta Acquatella. **POG-8850:** Pediatric Oncology Group (POG). Protocolo utilizado para Sarcoma de Edwing. **PN-LEUC-BIF:** Protocolo Nacional utilizado para Leucemia Bifenotípica. **LMB-96:** Protocolo para Linfoma No Hodking de Células B. **D-9502:** Protocolo utilizado para Rabdomyosarcoma. **LMA-97:** Protocolo para Leucemia Mieloblástica Aguda. **POG-9802:** Protocolo utilizado para Rabdomyosarcoma.

Tabla 3. Frecuencia de mucositis y neutropenia según diagnóstico.

Diagnóstico	Neutropénicos		No neutropénicos		Mucositis	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
LLA de alto riesgo	10	23,80	10	23,81	20	47,61
LLA riesgo estándar	0	0	1	2,38	1	2,38
LLA tipo T	0	0	1	2,38	1	2,38
LNLA M3	1	2,38	0	0	1	2,38
Leucemia bifenotípica	1	2,38	1	2,38	2	4,76
LLA pre B CD10	1	2,38	1	2,38	2	4,76
Rabdomiosarcoma	1	2,38	2	4,76	3	7,14
Linfoma no Hodking	3	7,14	1	2,38	4	9,52
Enfermedad de Hodking	2	4,76	0	0	2	4,76
Sarcoma de Edwing	2	4,76	0	0	2	4,76
Tumor genital testicular	1	2,38	0	0	1	2,38
Sarcoma granulocítico	1	2,38	0	0	1	2,38
LNLA M2	1	2,38	0	0	1	2,38
Osteosarcoma	0	0	1	2,38	1	2,38
Total	24	57,14	18	42,86	42	100

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.]LNLA M3: Leucemia No Linfoblástica Aguda Variedad M3. LNLA: Leucemia No Linfoblástica Aguda. LNLA M2: Leucemia No Linfoblástica Aguda Variedad M2.

cina, la citarabina y el metotrexate^{24,26}. Este último, junto con la citarabina y el 5-fluoraxilo, son antimetabolitos específicos que afectan la fase S del ciclo celular, los cuales se han reportado como más estomatotóxicos que aquellos no específicos²⁶. Por otra parte, los fármacos antineoplásicos administrados mediante infusión continua o a intervalos frecuentes, repetitivos o intermitentes, tienen más probabilidad de causar mucositis que el mismo fármaco administrado mediante una única infusión corta. Estos factores pudieran ser los responsables

de los hallazgos encontrados en nuestro estudio, en donde los pacientes que recibieron el Protocolo Total XV, que posee dentro de su esquema altas dosis de metotrexate (3grs. x m²) en infusión continua, desarrollaron un mayor porcentaje de mucositis²⁷.

La terapia del cáncer con agente citostático inevitablemente también tiene efecto en las células normales de rápida proliferación, particularmente en aquellas que se originan en la médula ósea, lo cual provoca mielosupresión y por ende períodos neutropénicos²⁸. En esta

investigación, al estudiar los pacientes con diferentes diagnósticos de enfermedades neoplásicas malignas, se encontró una correlación extremadamente significativa ($p < 0,0001$; $r: 0,9734$) entre la mucositis y la neutropenia.

Según los resultados obtenidos, podemos concluir que existe una relación entre la aparición de la mucositis y los estadios de neutropenia provocados durante la adminis-

tración del Protocolo Total XV. Sin embargo, esta relación también pudo evidenciarse de manera no significativa, en pacientes que recibieron el Protocolo de Tratamiento BFM-95, por lo que se sugiere realizar investigaciones futuras con una muestra de mayor tamaño, para estudiar la relación entre la mucositis, la neutropenia y otros protocolos de tratamiento.

Referencias

1. Gordón-Núñez MA, Pereira Pinto L, Souza BL, Oliveira PT, Fernandes MZ. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. *Odontostomatol* 2005; 21(3): 127-39.
2. Sonis ST, Kunz A. Impact of improved dental services in the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 19-22.
3. Grosfeld JL. Risk-based management: Current concepts of treating malignant solid tumors in childhood. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 407-25.
4. Pereira Pinto L, De Souza LB, Gordon-Núñez MA, Soares RC, De Brito Costa EM, De Aquino AR, et al. Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leucemia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70(11): 1847-51.
5. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in Oncology Setting. *Oncologist* 1998; 3: 446-51.
6. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, Wai WC, Cheung SS. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2056-63.
7. Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB, eds. Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 29: 1-54.
8. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 1269-78.
9. Giner P, Cajaraville G, Alonso P, Sotoca J. Mucositis. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2000; 2:203-5.
10. Myers RA, Marx RE. Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr*. 1990; 9: 151-7.
11. Schubert MM, Epstein JB, Peterson DE. Oral complications of cancer therapy. En: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1998, p. 644-55.
12. University of Bonn. Medical Center. Complicaciones orales de la quimioterapia y radioterapia de la cabeza y el cuello (en línea). Fecha de acceso: 10 de junio de 2004. Disponible en URL: <http://www.med.uni-bonn.de/cancernet/Spanish/310577.html#1>.
13. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs forum*. 1993; 20: 1493-502.

14. Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993; 72: 2234-38.
15. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Genova: World Health Organization, 1979.
16. Sonis ST, Eilers IP, Eptein JB, LeVage FO, Leggett WH, Mulagha MT, Petersón DE, Rose AH, Schubert MN, Spihkernet FK, Wittes IP. Validation of a new-scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation of chemotherapy. Mucositis study group. *Cancer* 1999; 85: 2103-13.
17. Fong Chen KK. Oral mucositis and quality of life of Hong Kong Chinese patients with cancer therapy. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11:36-42.
18. Sonis ST. Oral Complications. En: *Cancer Medicine*, 4th Edition, JF Holland et al. Philadelphia: Willams & Wilkins, 1997. p. 3255- 3264.
19. Amadio P, Ferrau F, Priolo D, Toscazo G, Colina P, Mare M, Zavettieri M, La Torre F, Mesiti M, Maisano R. Prevention and treatment of mucositis from cytotoxic chemotherapy. *Clin Ter* 2002; 153: 127- 34.
20. Luglie PF, Mura G, Mura A, Angius A, Soru G, Farris A. Prevention of periodonpathy and oral mucositis during antineoplastic chemotherapy. 2002; 51: 231-9.
21. Lopez Castaño F, Oñate Sánchez R, Roldán Chicano R, Cabrerizo Merino M. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. *Med. Oral patol. Oral cir. Bucal*. 2005; 10:1-11.
22. Chen KKF, Molassiotis A, Chang AM. An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric cancer patients: a pilot study. *Eur J Oncol Nurs* 2002; 2, 66-73.
23. López-Castaño F, Oñate Sánchez RE, Roldan Chicano R, Cabrerizo Merino MC. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. Revisión. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 412-21.
24. Sonis ST. Mucositis as biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral oncol* 1998; 34: 39-43.
25. Cruz LB, Riveiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG, Brunito AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy. *Pediatric Blood Cancer* 2007; 48: 435-40.
26. Napeñas JJ, Brennan MT, Bahrani-Mougeot FK, Fox PC, Lockhart PB. Relationship between mucositis and oral microflora during cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 48-59.
27. Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer*. 1993; 72(7): 2234-2238.
28. Zambrano O, Rojas de Morales T, Navas RM, Viera NT, Tirado DM, Rivera LE. Respuesta inflamatoria gingival en niños y adolescentes con neoplasias linfopoyéticas. *Interciencia*. 2002; 27: 471-5.