

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSGRADO



**Universidad de El Salvador**

*Hacia la libertad por la cultura*

INFORME FINAL DE TESIS DE GRADUACIÓN

“INCIDENCIA DE MUCOSITIS ASOCIADA AL TRATAMIENTO DE  
QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA  
MIELOBLÁSTICA AGUDA Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE ALTO  
RIESGO INGRESADOS AL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL  
HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM DE ENERO 2008 A  
DICIEMBRE 2012”

Presentado por:

Dra. Wendy Canizález Gutiérrez

Para Optar al Título de Especialista en:

Medicina Pediátrica

Asesor de Tesis:

Dra. Soad Fuentes Alabí

Asesor metodológico:

Dra. Ileana Hernández

San Salvador, Marzo de 2015

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4 -5
OBJETIVOS.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7 - 16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
DISEÑO METODOLÓGICO.....	19 - 20
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	21 – 23
PROCEDIMIENTO PARA RECOLECTAR Y ANALISAR DATOS.....	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	24
ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.....	25
RESULTADOS .....	26 - 45
DISCUSIÓN.....	46 - 49
CONCLUSIONES.....	50
RECOMENDACIONES.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52 - 53
ANEXOS.....	54 - 58

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** La mucositis es una complicación secundaria al tratamiento de quimioterapia intensiva que algunos pacientes con Leucemia Aguda puede presentar. Diferentes estudios internacionales han demostrado una alta incidencia de mucositis por lo que en el país se hace necesario conocer la incidencia de dicha patología en la población pediátrica con Leucemia Aguda.

**El objetivos:** Determinar la incidencia de mucositis asociada al tratamiento de quimioterapia en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo, que ingresaron al departamento de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

**Método:** Se realizó una investigación descriptiva de tipo retrospectivo de corte transversal, donde la población total fue de 172 expedientes, de los cuales 35 de estos ya se encontraban depurados por ESDOMED, por lo que la población en estudio fue de 137 pacientes, donde se describió la incidencia y tipo de mucositis, características clínicas y de laboratorio.

**Resultados:** De la población de 137 pacientes, 34 presentaron mucositis siendo la más frecuente la Estomatitis, el grado más frecuente fue el 2 y el número de episodios que se describió fue de 50, ya que el promedio de episodio fueron de 1.47, de estos casos el 74% presento durante el episodio neutropenia.

**Conclusiones:** Los datos obtenidos en la investigación son de importancia ya que no se cuenta con datos sobre mucositis en pacientes pediátrico en el país y cuyos resultados son acordes a la literatura mundial, lo cual ayuda a establecer las medidas a seguir para mejorar la calidad de vida pacientes pediátricos evitando complicaciones.

## **INTRODUCCIÓN**

Las leucemias son los tumores malignos más frecuentes en la infancia y representan un 41% de todas las neoplasias en niños menores de 15 años. Las Leucemias se puede definir como un grupo de enfermedades malignas en las que trastornos genéticos de una determinada célula hematopoyética dan lugar a una proliferación clonal no regulada de células. Todos los pacientes con estas enfermedades malignas son sometidos a esquemas de tratamiento con bloques intensos de quimioterapia, secundario a la cual se han reportado múltiples efectos adversos a destacar como: pancitopenia, mucositis, nefrotoxicidad, ototoxicidad y hepatotoxicidad.

En El Salvador se diagnostican 200 casos nuevos al año de cáncer pediátrico, de los cuales el 40% son leucemias agudas de estas el 85% son Leucemias Linfoblástica aguda y el 15% son Leucemias Mieloblásticas agudas; de las Leucemias Linfoblásticas agudas solo el 30% son de alto Riesgo; cuyos tratamientos consisten en bloques de quimioterapia intensos, en donde pueden ocurrir efectos secundarios como la mucositis, que suponen un importante problema no sólo por la dificultad que representa su abordaje terapéutico por el dolor severo, reducción de la calidad de vida, incremento del riesgo de infecciones locales y sistémicas entre otras, sino también porque puede llegar a comprometer de manera importante el tratamiento quimioterapéutico provocando interrupciones y prolongaciones del mismo.

En oncología, el término Mucositis engloba todas las alteraciones que se producen sobre las mucosas corporales (desde la cavidad oral hasta la ano genital) como resultado del tratamiento quimio y radioterapéutico; la mucositis se asocia a la disminución la calidad de vida del paciente oncológico debido al dolor, la malnutrición, el retraso en la administración del tratamiento, la estancia hospitalaria más prolongada y en algunos casos, aumento del riesgo de una infección potencialmente mortal.

La importancia de esta investigación es que se identificó la incidencia y las etapas de la quimioterapia en donde se ven más frecuentemente cuadros de mucositis así como la clasificación según gravedad y las medidas terapéuticas y preventivas utilizadas en dichos

pacientes tales como profilaxis con antibióticos, intervención odontológica, medidas como la nutrición parenteral en casos más graves, manejo del dolor, uso de glutamina entre otros, con el objetivo de reducir retrasos en el tratamiento así como la morbi- mortalidad asociada a esta complicación, ya que por ser un grupo catalogado de alto riesgo son los que reciben quimioterapia más intensa en los que destaca los citotóxicos (adriamycin, Cytarabine, Etopóxido, Metotrexate) que se han asociado con el apareamiento de mucositis; por lo que en la investigación se describe todos aquellos factores que están presentes en los pacientes con mucositis y las fases de quimioterapia en donde se encontró el mayor número de episodios.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar la incidencia de mucositis asociada al tratamiento de quimioterapia en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo, que ingresaron al departamento de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

### **Objetivos Específicos**

1. Identificar las fases de quimioterapia donde se presentaron mayor número de cuadros de mucositis.
2. Describir los factores de riesgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que condicionan el desarrollo de mucositis.
3. Describir los grados de mucositis más frecuentes presentados por los pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia.
4. Describir las medidas preventivas de mucositis que fueron utilizados en los pacientes durante las fases más intensas de quimioterapia.
5. Exponer la tasa de mortalidad asociada a mucositis en este grupo de pacientes.

## **MARCO TEÓRICO**

Las Leucemias agudas son proliferaciones clonales malignas de células precursoras linfoides o mieloides, en distintos grados de diferenciación, que dan lugar a una invasión de la medula ósea que abarca más del 20% de la celularidad total y una infiltración de hígado, bazo, ganglios linfáticos y otros órganos y tejidos.<sup>18</sup>

Las Leucemias Linfoblástica Agudas (LLA) de alto riesgo se define como:

- los pacientes menores de 12 meses de edad o Leucemia “Infant”
- LLA linaje T
- Linaje B que cumplan una de las siguientes características:
- PPR (blastos en sangre periférica día 8 R 1000/L)
- RS y RI con medula ósea en M3 el día 15
- Medula ósea M2 o M3 el día 33
- Translocación (9;22) o T(4;11) o (1;19)
- SNC-3
- Infiltración testicular al diagnóstico
- Hipodiploidias (<45 cromosomas)

En El Salvador no se cuentan con estudios de translocaciones por lo que estos pacientes no se pueden seleccionar en base a estas características. Se estima que entre el 3% al 5% de todos los pacientes presentaran estas translocaciones asociadas a alto riesgo.

El otro grupo importante por la intensidad del tratamiento son las leucemias Mieloblástica agudas (LMA) que reciben un protocolo muy intenso independientemente de su clasificación morfológica (FAB M0 a FAB M7).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Cada año se diagnostican alrededor de 2,000 niños menores de 15 años con Leucemia Linfoblástica Aguda en Estados Unidos. Las Leucemias Mieloblástica Aguda representan un 11% de todos los casos y cada año se diagnostican 370 enfermos nuevos.

Un subtipo, la Leucemia promielocítica aguda es la más frecuente, pero en general la incidencia de los demás tipos es uniforme.

La LLA presenta una incidencia máxima entre los 2-6 años de edad; son ligeramente más frecuentes en varones en todas las edades. Este pico de incidencia se observó hace décadas en niños de raza blanca de países con un nivel socioeconómico elevado, pero desde entonces se ha confirmado en la población de raza negra de Estados Unidos también. Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a niños con determinados trastornos cromosómicos.<sup>4</sup>

Además factores genéticos como síndromes de fragilidad cromosómica y defecto de reparación del ADN como la anemia de Fanconi, ataxia-telangectasia y el síndrome de bloom, y los niños con alteraciones genéticas de la mielopoyesis como la agranulocitosis genética de Kostman y la anemia de Blackfan-Diamond.<sup>4</sup>

El síndrome Down comporta un riesgo 15 veces superior durante los primeros años de vida. La distribución de LLA y LMA dentro del síndrome Down sigue la proporción habitual 4 a 1 excepto en los tres primeros años de la vida en los que más frecuentes las LMA y en particular las LMA-M7.<sup>13</sup>

Cuando un gemelo enferma con leucemia, el riesgo que presenta su gemelo idéntico supera al de la población general y es >70 % cuando la enfermedad en el primer hermano se diagnostica durante el primer año de vida y los gemelos son monocoriónicos.

Si el primer gemelo desarrolla Leucemia Linfoblástica Aguda entre el 5 el 7 año de vida, el riesgo del segundo gemelo es al menos el doble que el de la población general, con independencia de que sean mono o bicigóticos.<sup>4</sup>

## **ETIOLOGÍA**

La etiología de la LLA es desconocida en casi todos los casos, aunque se han relacionado con ella varios factores genéticos y ambientales, especialmente la exposición intrauterino o durante la infancia a radiaciones con fines diagnósticos.

La clasificación de las LLA depende de la caracterización de las células malignas en la médula ósea, por lo general la morfología basta para diagnosticar la enfermedad, pero las demás pruebas resultan esenciales para clasificarlas, lo que condiciona el pronóstico y la elección del tratamiento más adecuado.<sup>4</sup>

Además de las radiaciones ionizantes otros factores externos relacionados a un incremento de leucemias secundarias son los citostáticos y en particular los agentes alquilantes y los inhibidores de la topo-isomerasa.<sup>13</sup>

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las Leucemias Agudas suelen presentarse de forma inespecífica y relativamente rápida. Con frecuencia están presentes la anorexia, fatiga e irritabilidad, que suelen asociarse con febrícula intermitente. También puede aparecer dolor óseo o, menos frecuentemente, articular, sobre todo en las extremidades inferiores. Con menor frecuencia, los síntomas pueden ser de varios meses de evolución, pueden localizarse predominantemente en los huesos y articulaciones y pueden caracterizarse como tumefacción articular.

El dolor óseo es importante, y puede despertar al paciente por las noches. A medida que la enfermedad progresa, aparecen síntomas y signos obvios de insuficiencia medular, como palidez, fatiga, aparición de hematomas o epistaxis y fiebre.

Los pacientes con LMA pueden presentar todos o solo algunos de los síntomas típicos de insuficiencia medular de la LLA, estos presentan signos y síntomas infrecuentes en la LLA como la presencia de nódulos subcutáneos o lesiones aframbuesadas, la infiltración de las encías, signos y datos analíticos típicos de la coagulación intravascular diseminada sobre todo en el caso de leucemia promielocítica aguda y masa bien delimitadas que se denominan cloromas o sarcomas granulocíticos.<sup>4</sup>

### **DIAGNÓSTICO**

Se debe sospechar una LLA ante la existencia de datos sugestivos de insuficiencia medular en sangre periférica, la mayoría de pacientes presentan anemia y trombocitopenia, la LLA se diagnostica cuando se demuestra que más del 25% de las células medulares

corresponden a una población homogénea de linfoblastos. La estadificación de esta enfermedad se apoya parcialmente en un estudio de líquido cefalorraquídeo, cuando se identifiquen linfoblastos y el recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo sea superior a los valores normales, se podrá diagnosticar infiltración del sistema nervioso central o meníngeo por la leucemia.

El estudio de aspirado y la biopsia de médula ósea en pacientes con LMA muestra una médula hiper celular constituida por una proliferación bastante monótona de células, cuyas características permiten catalogar la enfermedad según criterios de la clasificación FAB .<sup>4</sup>

## **TRATAMIENTO**

En la LLA los tres factores importantes para definir el pronóstico son la edad en el momento del diagnóstico, recuento inicial de leucocitos y la velocidad de la respuesta al tratamiento.

Los distintos grupos de estudio han empleado diversos factores para definir el riesgo, pero en general un paciente de 1 a 10 años con un recuento leucocitario inferior a 50,000/ul define un riesgo menor. Se considera de alto riesgo los niños mayores de 10 años con un recuento leucocitario mayor de a 50,000/ul. Se puede mejorar el pronóstico de estos pacientes de alto riesgo con tratamientos más intensos, a pesar de su mayor toxicidad.

La quimioterapia agresiva con múltiples fármacos consigue inducir la remisión en un 80 % de los pacientes. Puede ser beneficioso dirigir el tratamiento a los marcadores genéticos. Hasta un 10 % de los enfermos fallece por infección o hemorragia antes de que se consiga la remisión. Se ha demostrado que el trasplante de médula ósea o de células madre de un hermano compatible tras la remisión consigue la supervivencia prolongada libre de enfermedad en el 60-70 % de los pacientes.

El éxito del tratamiento de la LLA ha tenido su fundamento en el uso racional de quimioterapia orientada de acuerdo al riesgo asignado a cada paciente, en general hay un acuerdo en la mayoría de grupos (Berlín Frankfurt Munster Group, Cáncer Oncology Group, UK Leukemia group, etc). De las fases que han sido determinantes para la mejoría de los resultados de los pacientes con cáncer pediátrico.

En general la mayoría de expertos recomiendan una inducción con al menos cuatro drogas (Esteroides, Antraciclínicos, L-Asparginasa y derivados de la Vinca) para la obtención de una remisión en el primer mes de quimioterapia.

Por otro lado otras fases importantes han demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes a largo plazo: las altas dosis de Metotrexate orientadas al tratamiento de la enfermedad extramedular (testículos y sistema nervioso central) las re-inducciones q ha permitido disminuir las recaídas tempranas medulares y el mantenimiento, cuya duración ha sido debatido ampliamente entre los diferentes expertos, pero en general se recomienda que debe durar al menos 2 años.

Con respecto a la LMA se ha definido que la clave del éxito para el tratamiento de estos pacientes se basa en una intensidad continua de tratamiento durante el cual será sometido a combinaciones de drogas que generalmente incluirán Antraciclínicos, derivados de la Citarabina Arabinósidos (Ara-C) y de los inhibidores de la Topoisomerasa II (Etopóxido).

Con respecto a la duración de los protocolos para LMA el consenso de expertos sugiere una duración de alrededor de 6 meses con quimioterapia de alta intensidad sostenida.

Con respecto a los protocolos utilizados en nuestro hospital, para LLA de Alto Riesgo, incluyen un periodo de inducción en dos fases: fase IA donde se utilizan 4 fármacos (Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparginasa y Prednisona) y la fase IB (Ciclofosfamida, Ara - C y 6- Mercaptopurina)

Un periodo de consolidación con Metotrexate a altas dosis (5 gr por m<sup>2</sup>, en infusión de cuatro horas), tres reinducciones durante el primer año (Vincristina, Doxorrubicina, L-Asparginasa, Dexametasona y además Ara-C, Ciclofosfamida y 6- Mercaptopurina) y un mantenimiento basado en Metotrexate (dosis bajas) y 6 Mercaptopurina semanal en combinación con Vincristina y Dexametasona que se cumplen cada 9 semanas.

Con respecto a la LMA el protocolo incluye bloques de inducción con Daunorrubicina y Citarabina Arabinósido (AD) o que pueden incluir un bloque AD y otro con Citarabina Arabinósido y Mitoxantrone (AM) en caso de mala respuesta después del primer bloque AD, más tres ciclos de consolidación donde se incluyen altas dosis de Arabinósidos de Citarabina y de inhibidores de la Topoisomerasa II. 11

## **MUCOSITIS**

La mucositis es la inflamación de las mucosas, esta puede ser desde la cavidad oral hasta la ano genital; la mucositis oral, la cual es una patología que se caracteriza por inflamación, dolor y ulceración en la mucosa oral, <sup>14</sup>

En el tratamiento quimioterapéutico la Adriamicina, Citarabina, Etopóxido, y Metotrexato son las opciones de apoyo principal de la quimioterapia para el tratamiento de varios tipos de cáncer de la infancia, además estos están asociados con la mucositis oral.<sup>2</sup>

La respuesta a los citotóxicos tiende a ser clínicamente impredecible ya que está influido por muchos factores, estos factores incluyen la edad, el sexo, índice de masa corporal (IMC), enfermedad dental preexistente, salud oral y la higiene, en particular se sabe muy poco acerca de los factores de riesgo de mucositis oral en niños.<sup>1</sup>

Uno de los síntomas de la Mucositis oral es el dolor y este se produce cuando las superficies que recubren la boca y la lengua se enrojecen, se inflaman y se ulceran; Este dolor puede llegar a ser tan intenso que se dificulta para el paciente el comer, beber o hablar lo que aumenta la mortalidad en las personas que la padecen.

Cuando la mucositis se presenta a nivel del tracto gastrointestinal como a nivel oral puede producir náusea, vómitos, diarrea, disgeusia, todos estos signos y síntomas dependen de la dosis de citotoxicidad administrada.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La mucositis oral su prevalencia está entre 40 a 76% en los pacientes que se encuentran en quimioterapia, de igual manera la Mucositis gastrointestinal afectar entre el 10% al 100% de pacientes en tratamiento oncológico, 20% a 100% en adultos y 51% a 81% en niños sometidos a dosis altas de quimioterapia.<sup>14</sup>

Los pacientes pediátricos y adolescentes constituyen un grupo importante de las poblaciones de cáncer, La mucositis oral (OM) es un problema común y serio en quimioterapia, lo que resulta en una significativa morbilidad y cambio en la calidad de vida, es de origen multifactorial y la incidencia no es uniforme que oscila entre un 52% al 81% en niños.

## **ETIOPATOGENIA**

La mucositis es de etiología multifactorial y poco comprendida; es una respuesta inflamatoria de las mucosas bucales a las dosis mayores a 60 Gy de la Quimio-radioterapia. Se da por una apoptosis de las células epiteliales y la producción de las citoquinas pro-inflamatorias tales como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF)-alfa y la interleuquina (IL)-1 beta y mediadores pro-fibróticos tales como Factores de Crecimiento Transformante (TGF)-beta, resultando en la ruptura de la mucosa.<sup>14</sup>

Los genes que codifican las mucinas son regulados directamente por la bacteria y sus productos y en respuesta a los microbios intestinales o a sus productos y da como resultado el aumento de secreción del moco.

*Lactobacillus Rhamnosus Gorbach y Plantarum Goldin* y el *Lactobacillus* aumenta la expresión de MUC-2 y los genes MUC- 3 y *Lactobacillus acidophilus* regula aumento de la expresiones de genes MUC-2) se piensa que las bacterias que producen butirato juegan un papel importante en la composición de la capa de moco, porque el butirato es capaz de aumentar la síntesis de mucina.

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La mucositis se presenta como una ulcera difusa, generalmente de mucosa oral no queratinizada se manifiesta en diversas fases, notándose al 3-5 día o de 5 a 10 días de administrado el medicamento; cicatriza sola, generalmente en 2 a 4 semanas cuando no hay infección, y la mucositis producida por radioterapia generalmente se prolonga 6 a 8 semanas según la duración del tratamiento.

Podrían presentarse los siguientes signos y síntomas: dolor, infección, hemorragia, incapacidad para respirar y comer normalmente, xerostomía, limitación de la apertura bucal. En casos de mucositis graves se puede observar exudados fibrinosos, con secreción serosanguinolenta y pseudomembrana en labios y mucosa yugal.

Dentro de las complicaciones indirectas se encuentran infecciones fúngicas 70 % (Cándidasp), víricas (VHS), o bacterianas (*Streptococo viridans* y enterococos,

gramnegativos como Pseudomonaaeruginosa, Neisseria y Escherichia coli, y más alto riesgo de infección sistémica si hay neutropenia menor de 1000.

La mucositis es una frecuente complicación en el tratamiento del cáncer, este puede afectar en el tracto gastrointestinal en el esófago, duodeno, colon, estómago, íleon, yeyuno y recto.

Según la Organización mundial de la salud se clasifica en diferentes escalas:

- Grado 1: dolor y eritema
- Grado 2: Eritema, ulcera, capacidad para comer dieta solida
- Grado 3: Ulcera, eritema extenso, precisa una dieta liquida
- Grado 4: Ulceras que imposibilitan la alimentación, precisa alimentación endovenosa o por sonda.

Tiflitis o enterocolitis neutropénica es una complicación grave inducida por la quimioterapia por lo general implica ciego, colon y una parte terminal del íleon que pueden progresar a la necrosis, hemorragia, perforación y septicemia.

Los síntomas iniciales no son específicos y suele ocurrir durante el período de neutropenia, con un rápido mejora después de la recuperación de los neutrófilos. La clínica característica incluye fiebre, dolor abdominal tipo cólico, diarrea, náuseas y emesis, teniendo en cuenta que la patogénesis exacta de tiflitis es desconocida.

Las ulceraciones de la mucosa pueden resultar de efecto directo de la citotoxicidad relacionada con las drogas y /o neutropenia o de la invasión microbiana de la pared intestinal.

El diagnóstico es más a menudo sobre la base de los hallazgos radiológicos, la enfermedad responde al tratamiento conservador, el tratamiento quirúrgico generalmente se reserva para complicaciones específicas.

En un estudio realizado en Children's Hospital se observó que la incidencia acumulada de tiflitis fue del 7.4% en los pacientes con LLA y 28.5% en pacientes con LMA, donde todos los pacientes presentaron dolor abdominal y la duración media de los síntomas fue de 6 días y el de la neutropenia fue de 14 días.<sup>5</sup>

## **GLUTAMINA**

El aminoácido glutamina es frecuentemente usado por la rápida división de las células que se dividen como enterocitos, linfocitos, y fibroblastos como fuente de nitrógeno y /o combustible de energía. Fisiológicamente, las necesidades metabólicas están cubiertas predominantemente por síntesis endógena y posterior liberación de músculo esquelético y a un efecto de menor importancia también desde el pulmón. Los resultados de la suplementación con glutamina con respecto al tratamiento oncológico en animales y humanos es conflictivo. Los estudios in vitro revelan un incremento en el crecimiento celular con suplementos de glutamina. Mientras que en estudios in vivo demuestran un efecto opuesto es decir una reducción en el crecimiento tumoral.

Numerosos estudios en el metabolismo de la glutamina en cáncer indican que muchos tumores son ávidos en consumidores de glutamina in vitro y en vivo. Como consecuencia del crecimiento progresivo de un tumor, los huéspedes de la depleción de glutamina desarrollan y se convierten en un contraste.

Esta depleción de glutamina ocurre en parte porque el tumor se convierte como una trampa de glutamina y también porque hay alteraciones en el metabolismo de la glutamina mediada por citocinas en tejidos huéspedes. La influencia de la glutamina en la homeostasis del cuerpo es proteico. Estados de estrés fisiológico incluyendo aquellos que resultan del tratamiento de alguna enfermedad maligna son caracterizados por una deficiencia relativa de la glutamina. La utilización de este suplemento dietético de bajo costo puede tener un importante rol en la prevención de complicaciones gastrointestinales, neurológicos y posiblemente cardíacas en la quimioterapia.

Estas complicaciones afectan negativamente en la calidad de vida y pueden también y guiar en la terapia que potencialmente alteran la eficacia del tratamiento.

La glutamina puede mejorar el índice terapéutico en tanto en la quimioterapia y radioterapia incrementando la citotoxicidad y a su vez protegiendo los tejidos sanos contra dicha toxicidad.<sup>7</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las leucemias son los tumores malignos más frecuentes en la infancia y representan un 41% de todas las neoplasias en niños menores de 15 años, es un grupo de enfermedades malignas en las que trastornos genéticos de una determinada célula hematopoyética dan lugar a una proliferación clonal no regulada de células.

Durante su tratamiento reciben altas dosis de quimioterapéuticos que pueden ocasionar complicaciones en la que destaca la mucositis. La población de estudio de esta investigación incluye pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo y Leucemia Mieloblástica Aguda quienes son los que reciben quimioterapia intensa y por lo cual están más propensos a desarrollo de cuadros de mucositis, por lo que este estudio se centra en la incidencia de este cuadro y la descripción de todos aquellos factores tanto clínicos, de laboratorio y epidemiológicos, así como las medidas preventivas que se utilizaron previo y durante el cuadro de mucositis.

La investigación se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes que ingresaron al departamento de oncología en el período de Enero 2008 a Diciembre 2012, para ello se utilizó un instrumento donde contaba con las variables a describir.

El estudio es de tipo descriptivo, transversal, donde la población de estudio fue obtenida de la base de datos del departamento de oncología, se realizó tablas y gráficos de los datos más importantes de acuerdo con los objetivos y se realizó las análisis de los datos para obtener los resultados y así poder compararlos con la bibliografía consultada para poder realizar la discusión de los datos y así poder sacar las conclusiones y recomendaciones de este estudio.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

Cuál es la incidencia de mucositis asociada al tratamiento de quimioterapia en pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo que ingresaron al departamento de oncología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

## **DISEÑO Y MÉTODOS**

### **-Tipo de diseño**

El tipo de investigación que se aplicó fue descriptivo ya que se determinó la incidencia de Mucositis y se describen los factores de riesgo y preventivos en pacientes pediátricos con protocolos de quimioterapia de alto riesgo, además observacional ya que la información se obtuvo de los expedientes clínicos y no se interactuó con ningún paciente.

### **-Retrospectivo**

Fue retrospectivo porque para ello se revisaron los expedientes clínicos de los niños que ingresaron con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda de alto riesgo y Leucemia Mieloblástica aguda que ingresaron al departamento de oncología pediátrica del Hospital Benjamín Bloom en el período de Enero 2008 a Diciembre 2012.

### **-Transversal**

Ya que se hace un corte en el tiempo, en la investigación se realizó en un período de 5 años

### **-POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Se tomó los números de expedientes de la base de datos ya existente en el departamento de oncología, todo paciente con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo que se encontraron en el primer año de tratamiento en los protocolos LMA AHOPCA 2007 y los pacientes de alto riesgo en el protocolo LLA AHOPCA 2008 en el departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Nacional de niños Benjamín Bloom en el periodo de Enero de 2008 a Diciembre 2012.

### **-MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS:**

Se solicitó los expedientes al área de archivo para realizar las revisiones de los mismos, dentro de las instalaciones del hospital, además se tomó de la base de datos del departamento de oncología la lista expedientes a revisar.

**-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- 1) Todos los pacientes con diagnóstico LMA y LLA de alto riesgo en el primer año de quimioterapia.
- 2) Pacientes que hayan cumplido las fases del protocolo de manera completa
- 3) No tratamiento previo con esteroides.

**-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- 1) Abandono del Tratamiento durante el primer año de tratamiento.
- 2) Pacientes con leucemias agudas Linfoblástica de riesgo bajo e intermedio.
- 3) Leucemias como segunda neoplasia.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

**Objetivo #1 Identificar las fases de quimioterapia donde se presentaron mayor número de cuadros de mucositis.**

<b>Pregunta</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores de variable</b>
<b>Que fase de quimioterapia se encuentra el paciente con LLA</b>	FASES	Presencia de Mucositis	INDUCCION CONSOLIDACION REINDUCCION INTERIM
<b>Que fase de quimioterapia se encuentra el paciente con LMA</b>	FASES	Presencia de Mucositis	INDUCCION CONSOLIDACION

**Objetivo # 2 Describir los factores de riesgos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que condicionan el desarrollo de mucositis.**

<b>Pregunta</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores de variable</b>
<b>Que parámetros están alterados</b>	METABÓLICAS	Creatinina Nitrógeno ureico Albumina	Normal Anormal
<b>Cuidado bucal</b>	ODONTOLÓGICO	Ficha Odontológica	SI NO

<b>Pregunta</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores de variable</b>
<b>Condición demográfica</b>	SOCIO-ECONÓMICOS	Expediente clínico	Urbano Rural
<b>Caracterización de pacientes</b>	BIOLÓGICAS	Peso Edad IMC	Desnutrición Normal Sobrepeso Obesidad

**Objetivo #3 Describir los grados de mucositis más frecuentes presentados por los pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia.**

<b>Pregunta</b>	<b>Definición operativa de la variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores de variable</b>
<b>Grados</b>	Estomatitis	Eritema	GRADO 1
	Esofagitis	Incapacidad de	GRADO 2
	Colitis	dieta solida	GRADO 3
	Proctitis	Ulcera, dieta	GRADO 4
	Lesiones perianales	liquida Parenteral	

**Objetivo #4** Describir las medidas preventivas de mucositis que fueron utilizados en los pacientes durante las fases más intensas de quimioterapia.

<b>Pregunta</b>	<b>Definición operativa de la variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores de variable</b>
<b>Qué medidas preventivas fueron utilizadas en los pacientes</b>	PROFILAXIS	Antibióticos Anti fúngicos Glutamina	SI NO

**Objetivo # 5** Exponer la tasa de mortalidad asociada a mucositis en este grupo de pacientes.

<b>Pregunta</b>	<b>Definición operativa de la variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valores de variable</b>
<b>Cuantos pacientes fallecieron durante un episodio de mucositis</b>	MORTALIDAD		Vivo Fallecido

## **PROCEDIMIENTO PARA RECOLECTAR Y ANALISIS DE DATOS**

Para la recolección de datos se utilizó una ficha de recolección de datos que contempló las variables a describir, con este se obtuvo los datos mediante una revisión sistemática de los expedientes clínicos, posteriormente se realizó una matriz en Excel donde se trasladó todos los datos y posteriormente se graficó la información tomando en cuenta los objetivos de la investigación, haciéndolo de manera descriptiva los resultados.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio se realizó de manera descriptiva de corte retrospectivo sin ninguna intervención directa al paciente ya que fue de manera observacional, considerándose como un estudio de riesgo menor.

Con respecto a la información obtenida, solamente el investigador y el asesor del estudio tuvieron acceso a los datos, los pacientes serán registrados en una base de datos utilizando un número correlativo de acuerdo al orden de recolección, manteniendo la privacidad de la identidad de los pacientes por si este estudio llegase a ser publicado con fines académicos.

No ameritó consentimiento escrito o verbal ya que el presente estudio es de tipo descriptivo retrospectivo en donde los resultados del mismo no tuvieron ningún impacto en el estatus terapéutico actual de los pacientes incluidos en la investigación, además la investigación fue sometido al Comité de Ética de investigación del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom el cual fue aprobado en el mes de Diciembre 2014 dando la autorización para iniciar la recolección de datos para el estudio y realizar los análisis respectivos de estos para la finalización de la investigación.

## **ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO.**

### **Recursos Humanos:**

En la investigación se contó con un médico residente que se encontraba en tercer año de la especialidad de Medicina Pediátrica.

### **Recursos Físicos:**

La investigación se realizó en el área física del archivo del hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y el área del departamento de Oncología donde proporcionaron los registros de los pacientes a estudiar.

### **Recursos Técnicos:**

Se utilizó papelería para la recolección de datos, impresión del instrumento, además computadora portátil para la introducción de los datos al sistema. Cuando el protocolo fue aprobado por el comité de ética, se solicitaron los expedientes clínicos al servicio de archivo del hospital Benjamín Bloom, se revisaron todos los expedientes en el área de archivo del hospital, se obtuvo la información se ingresó a una base de datos en Excel, se graficaron los resultados y se realizó el análisis y discusión de los mismos completar la elaboración del informe final, y se finalizó con las conclusiones y recomendaciones de la investigación.

## RESULTADOS

En el presente trabajo de investigación se contó con una base de datos que fue proporcionada por el departamento de oncología, la cual comprendía 172 expedientes clínicos de los cuales 124 correspondían a pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo y 48 expedientes clínicos que correspondían a pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda que fueron ingresados en el Departamento de oncología en el periodo de Enero 2008 a Diciembre de 2012; de los cuales 35 ya se encontraban depurados por lo cual la investigación se realizó con 137 expedientes de los cuales el 24.8% presentaron mucositis de lo cual se detalla a continuación los resultados encontrados.

## CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

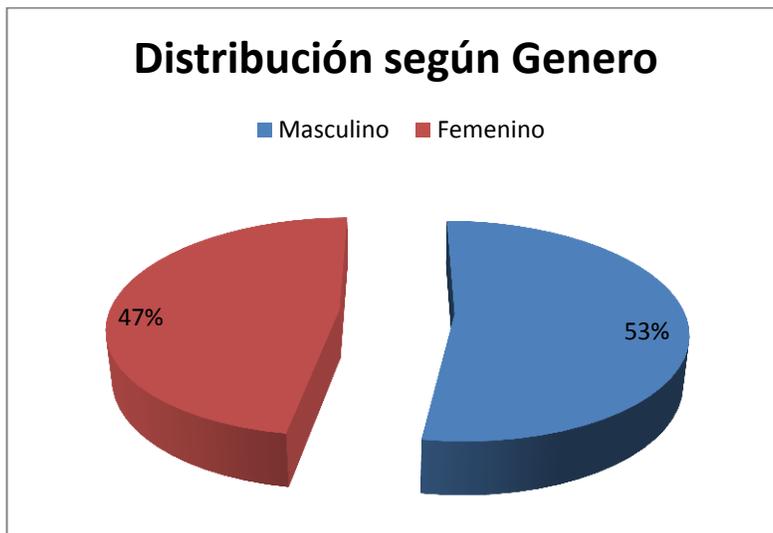
**TABLA 1. Distribución poblacional por Leucemia Linfoblástica Aguda de Alto riesgo y Leucemia Mieloblástica Aguda.**

Enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
LLA	105	77
LMA	32	23
<b>TOTAL</b>	<b>137</b>	<b>100</b>

De la población total de estudio, el 77 % correspondía a los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y el 23% correspondía a los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda, lo cual corresponde a una población total de 137 expedientes de pacientes con Leucemia Aguda de Alto riesgo.

**TABLA 2. Distribución poblacional por género en los niños con Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo**

<b>Género</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Masculino</b>	72	53
<b>Femenino</b>	65	47
<b>Total</b>	137	100



**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

Dentro de la población de estudio de un total de 137 pacientes 72 eran del sexo masculino que corresponde a un 53 % y 65 eran femeninos que correspondían a un 47%, siendo una población casi uniforme en cuanto a sexo.

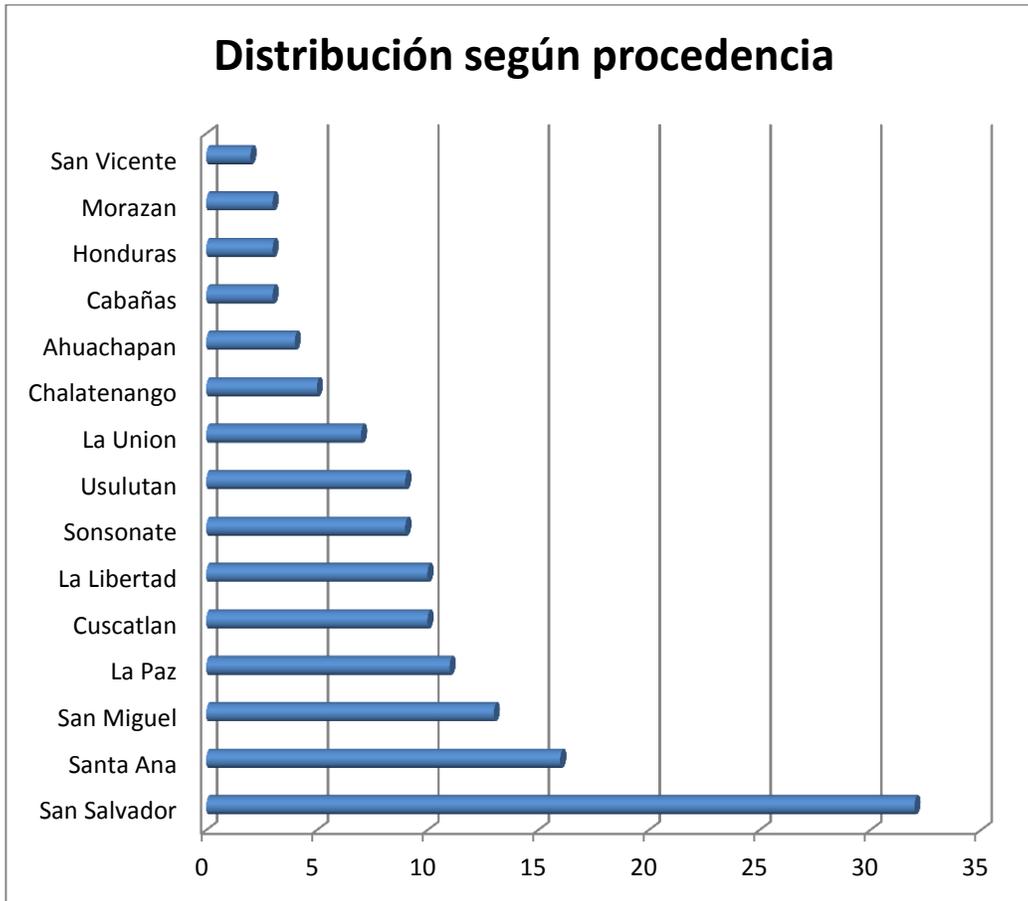
**TABLA 3. Edad promedio de pacientes con Leucemia de alto riesgo que participaron en el estudio.**

<b>Total</b>	<b>Media(meses)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>137</b>	<b>74.798</b>	<b>.3</b>	<b>228</b>

La edad promedio de todos los pacientes del estudio era de 74.7 meses que correspondería a la edad aproximadamente de 6.2 años, con la mínima edad de 10 días al ingreso hasta 19 años.

**TABLA 4. Distribución de pacientes con Leucemia Aguda de Alto riesgo según su lugar de procedencia.**

<b>Departamento</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>San Salvador</b>	32	23.4
<b>Santa Ana</b>	16	11.7
<b>San Miguel</b>	13	9.5
<b>La Paz</b>	11	8.0
<b>Cuscatlán</b>	10	7.3
<b>La Libertad</b>	10	7.3
<b>Sonsonate</b>	9	6.6
<b>Usulután</b>	9	6.6
<b>La Union</b>	7	5.1
<b>Chalatenango</b>	5	3.6
<b>Ahuachapán</b>	4	2.9
<b>Cabañas</b>	3	2.2
<b>Honduras</b>	3	2.2
<b>Morazán</b>	3	2.2
<b>San Vicente</b>	2	1.5
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100</b>

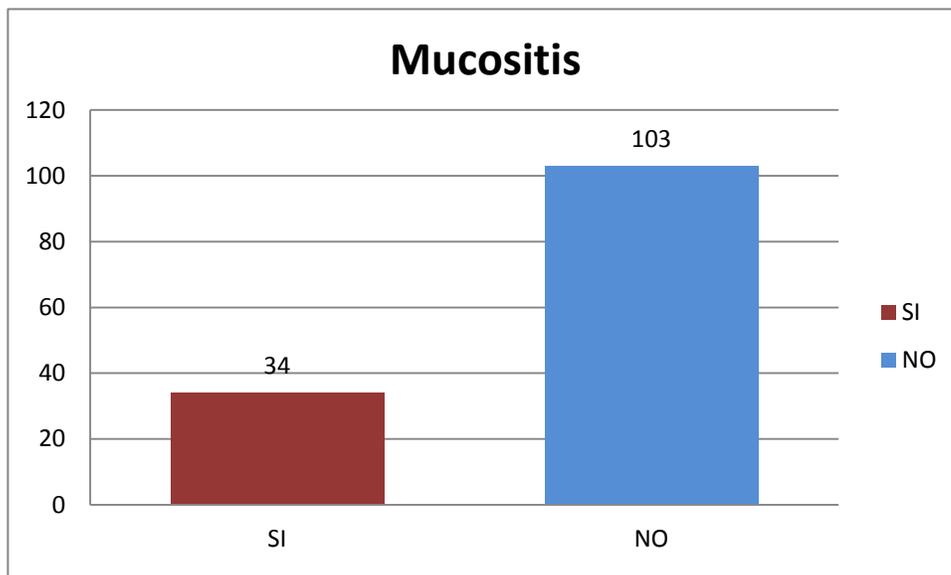


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

En el estudio se pudo observar que la población con respecto a su lugar de procedencia, se encontraron en los 14 departamentos del país, en donde el 23.4% correspondían a San salvador siendo la mayoría de la población, seguido de Santa Ana con un 11.7% y un 10 % San Miguel, una pequeña población correspondía a extranjeros del país de Honduras que solo eran 3 pacientes que correspondían el 2.2 %, no se encontró otro país de procedencia en el estudio.

**TABLA 5. Incidencia de mucositis en pacientes con Leucemia de Alto riesgo**

Mucositis	Frecuencia	Porcentaje
SI	34	24.8
NO	103	75.1
<b>Total</b>	<b>137</b>	<b>100</b>

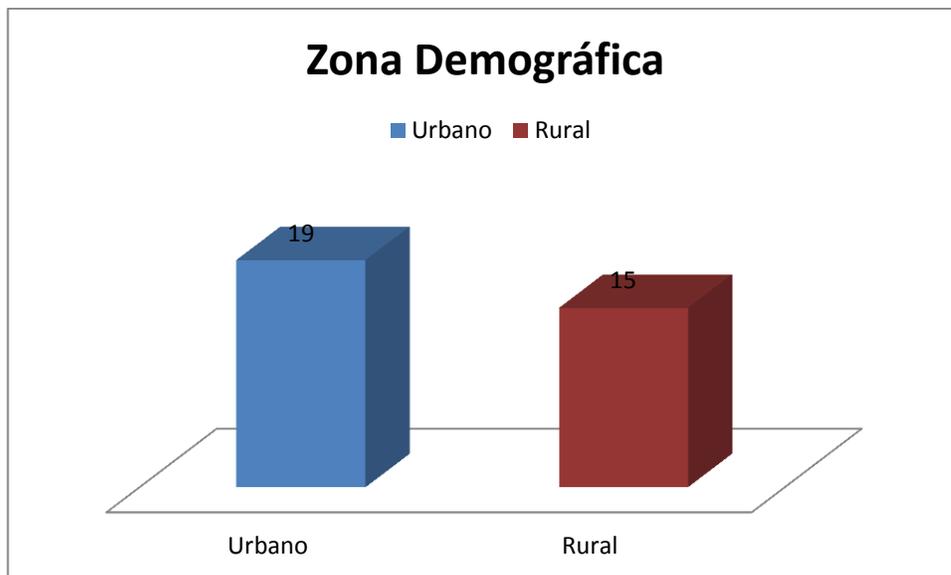


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

De la Población total de 137 pacientes, 34 presentaron mucositis que corresponde 24.8 % de los pacientes y 103 pacientes que corresponde al 75.1 % no presento mucositis en su primer año de quimioterapia, tomando una población total sin hacer división entre Leucemia Mieloblástica y Leucemia Linfoblástica.

**TABLA 6. Distribución de pacientes con Leucemia de alto riesgo según Zona de demográfica.**

Zona	Frecuencia	Porcentaje
Urbano	19	55.9
Rural	15	44.1
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>



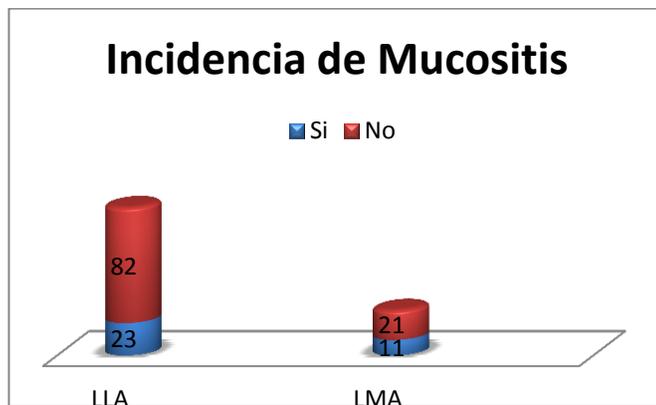
**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

De la población total de pacientes con mucositis que es de 34, la zona demográfica que prevalece es la urbana con 19 pacientes que equivale a un 55.9 % y la zona Rural con 15 pacientes que equivale a un 44.1 % de la población total, lo que demuestra con poca diferencia que el mayor porcentaje de pacientes reside en la zona urbana.

## DESCRIPCION DE EPISODIOS DE MUCOSITIS

**TABLA 7. Comparación de la incidencia de Mucositis según Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda.**

Leucemia		Mucositis		Total
		Si	No	
LLA	Recuento	23	82	105
	% dentro de Mucositis	67.6%	79.6%	76.6%
LMA	Recuento	11	21	32
	% dentro de Mucositis	32.4%	20.4%	23.4%
<b>TOTAL</b>	Recuento	34	103	137



**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

Con respecto a la incidencia de mucositis, se muestra en la gráfica que la población de Leucemia Linfoblástica es mayor, ya que su población total es de 105 en comparación a la población de Leucemia Mieloblástica que es de 32, en la leucemia Linfoblástica el 22% presento Mucositis que correspondían a 23 pacientes y en las Leucemias Mieloblásticas es donde se presenta mayor porcentaje de mucositis ya que es del 34 % que corresponde a 11 pacientes, pero tomando en cuenta la población por separado, hay más incidencia de mucositis en pacientes con Leucemia mieloide Aguda y en conjunto más frecuente con un 67.6 % en las Leucemia Linfoblástica Aguda.

**TABLA 8. Numero de episodios de mucositis en el primer año de quimioterapia de los pacientes con Leucemia de Alto Riesgo.**

Número de Episodios	Pacientes	Cantidad
Uno	22	22
Dos	8	16
Tres	4	12
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>50</b>

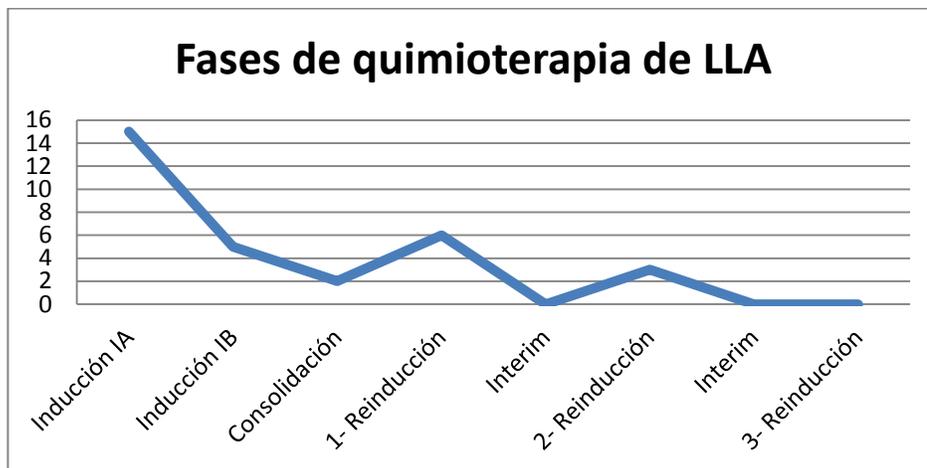


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

Teniendo en cuenta que de la población en estudio que era 137 pacientes, 34 de estos presentaron mucositis, quienes durante el primer año de quimioterapia, 22 pacientes presentaron un episodio de mucositis que equivale al 65 % que es la mayoría, seguido de 8 pacientes presentaron dos episodios que representa el 23 % y 4 pacientes presentaron tres episodios que corresponde al 12%, haciendo un total de 50 episodios de mucositis.

**TABLA 9. Fases de quimioterapia de protocolo de Leucemia Linfoblástica Aguda y su frecuencia de episodios de mucositis.**

Fases	Cantidad	Porcentaje
<b>Inducción IA</b>	15	48.4
<b>Inducción IB</b>	5	16.1
<b>Consolidación</b>	2	6.5
<b>1- Reinducción</b>	6	19.4
<b>Interim</b>	0	0
<b>2- Reinducción</b>	3	9.6
<b>Interim</b>	0	0
<b>3- Reinducción</b>	0	0
<b>Total</b>	31	100

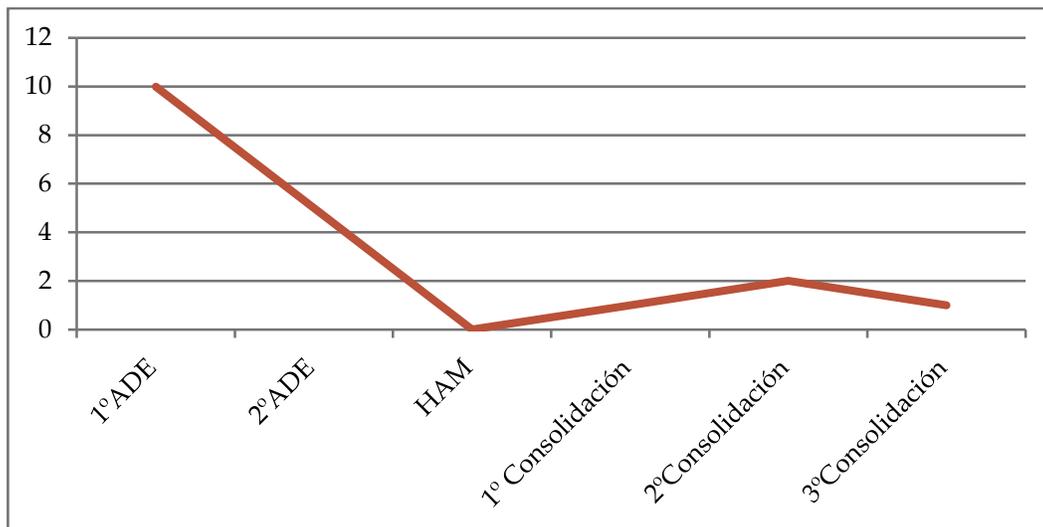


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

En el protocolo de quimioterapia para la Leucemia Linfoblástica Aguda contempla varias fases en las cuales se puede demostrar que la fase de inducción IA es donde se dan la mayoría de episodios de mucositis con un 48.4% seguido de la 1º Re inducción con un 19.4%, posteriormente con tendencia a la baja y se da un nuevo pico en la 2º re inducción con un 9.6% , cabe destacar de INTERIM no se encontró casos de mucositis y que de los 23 pacientes que presentaron mucositis la mayor cantidad de episodios fue de tres en un paciente, haciendo un total de 31 episodios de mucositis.

**TABLA 10. Fases de quimioterapia de protocolo de Leucemia Mieloblástica Aguda y su frecuencia de episodios de mucositis.**

Fases	Cantidad	Porcentaje
1º ADE	10	52.6
2º ADE	5	26.3
HAM	0	0
1º Consolidación	1	5.3
2º Consolidación	2	10.5
3º Consolidación	1	5.3
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100</b>

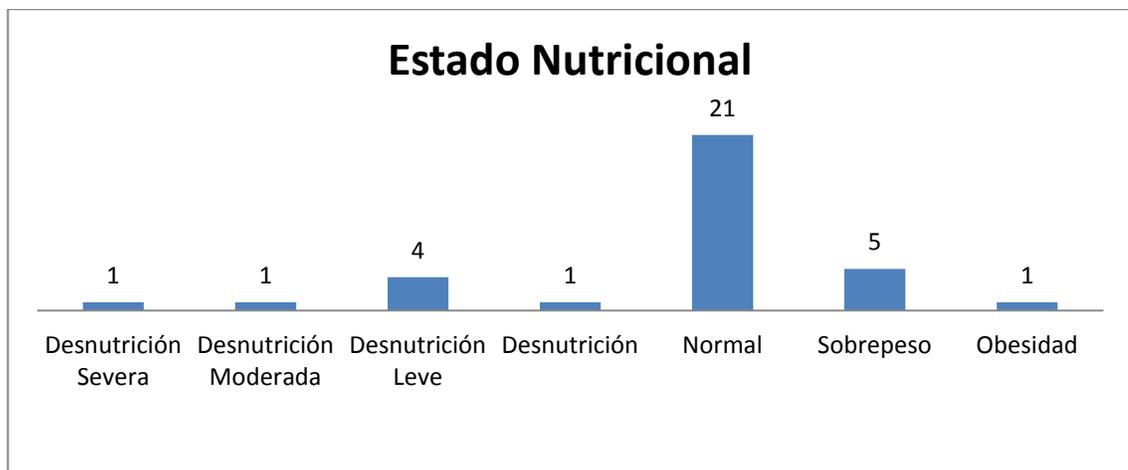


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

En las fases de quimioterapia del protocolo de la Leucemia Mieloblástica Aguda se puede observar que la mayor incidencia de mucositis se da en la primera inducción con un 52.6 que son 10 pacientes y seguida de la segunda inducción con un 26.3% que son 5 pacientes y posteriormente, va con tendencia a disminuir, pero se da un nuevo pico en la fase de la 2º consolidación con un 10.5 % , todo esto teniendo en cuenta que de los 11 pacientes que presentaron mucositis,3 presentaron hasta tres episodios haciendo un total de 19 episodios.

**TABLA 11. Estado nutricional de los pacientes con Leucemia de Alto Riesgo con Mucositis.**

Estado Nutricional	Frecuencia	Porcentaje
<b>Desnutrición Severa</b>	1.0	2.9
<b>Desnutrición Moderada</b>	1.0	2.9
<b>Desnutrición Leve</b>	4.0	11.7
<b>Desnutrición</b>	1.0	2.9
<b>Normal</b>	21.0	61.7
<b>Sobrepeso</b>	5.0	15
<b>Obesidad</b>	1.0	2.9
<b>Total</b>	34.0	100

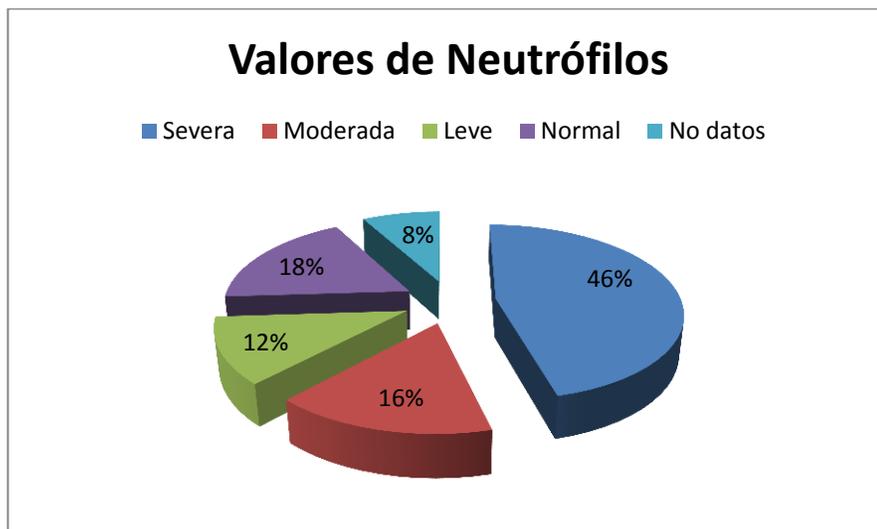


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

De los 34 pacientes que presentaron cuadros de mucositis, Según el Índice de masa corporal de la OMS para los mayores de 5 años y para los menores de 5 años según las gráficas de peso para la talla del Ministerio de salud, el estado nutricional en su mayoría con un 61.7 % que corresponde a 21 pacientes era normal, seguido de Obesidad con un 15 % que corresponde a 5 pacientes y luego Desnutrición Leve con un 11.7 % que son 4 pacientes, el resto de categorías con 1 paciente.

**TABLA 12. Valores de Neutrófilos en pacientes con Leucemia de Alto Riesgo que presentaron mucositis.**

Neutropenia	Episodios	Porcentaje
<b>Severa</b>	23	46
<b>Moderada</b>	8	16
<b>Leve</b>	6	12
<b>Normal</b>	9	18
<b>No datos</b>	4	8
<b>Total</b>	50	100



**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

De los 34 pacientes que presentaron mucositis, se encontraron 50 episodios en total, de los cuales el 74 % presentaba neutropenia, de los cuales 23 episodios presentaron neutropenia severa, que corresponde a la mayoría de los casos con un 46%, seguido de 9 episodios cuya cuenta de Neutrófilos se encontraba en límites normales, 8 episodios con neutropenia Moderada, 6 con neutropenia Leve y 4 episodios que no se contó con datos.

**TABLA 13. Valores de creatinina que presentaron los pacientes en los episodios de mucositis.**

<b>Creatinina</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Normal</b>	42	84
<b>Anormal</b>	5	10
<b>No datos</b>	3	6
<b>Total</b>	50	100

De los 50 episodios registrados de los 34 pacientes, el 84 % que corresponden 42 episodios, no tenían alteración en los valores de creatinina durante la mucositis, mientras que solamente 10 % que son 5 episodios tenían el valor de creatinina alterado para su edad, solamente 3 episodios no se contó con el dato.

**TABLA 14. Valores de Nitrógeno Ureico que presentaron los pacientes en los episodios de mucositis.**

<b>Nitrógeno Ureico</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Normal</b>	31	62
<b>Anormal</b>	15	30
<b>No datos</b>	4	8
<b>Total</b>	50	50

De los 50 episodios registrados en los 34 pacientes, el 62 % que corresponde a 31 episodios, se encontraban en valores normales, mientras que en el 30 % que corresponde a 15 episodios se encontraban con valores alterados y de 4 no se tenía dato.

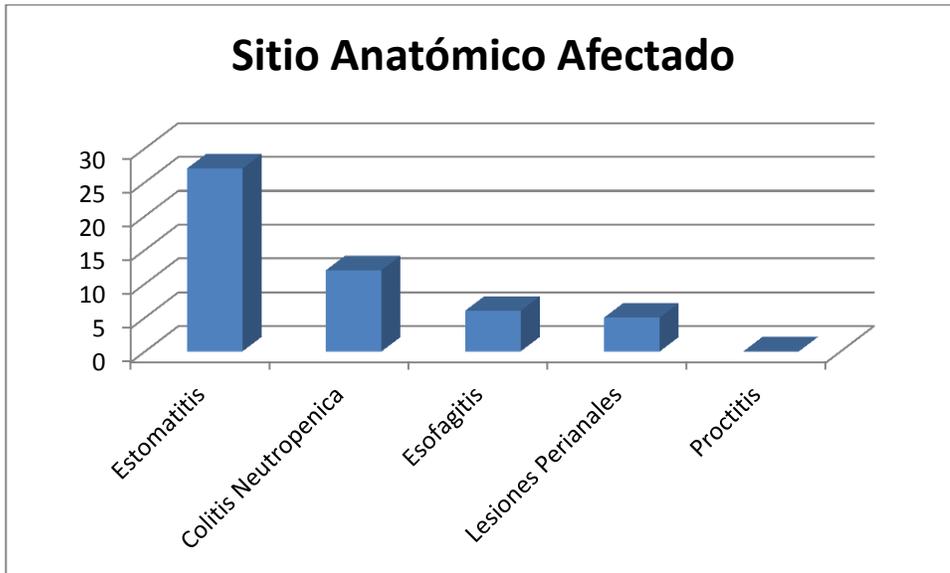
**TABLA 15. Valores de Albumina que presentaron los pacientes en los episodios de mucositis.**

<b>Albumina</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Normal</b>	22	44
<b>Anormal</b>	14	28
<b>No datos</b>	14	28
<b>Total</b>	50	100

En cuanto a los valores de Albumina 22 episodios que corresponden al 44 % los valores se encontraban en valores normales, mientras que 14 episodios que corresponde al 28 % los valores estaban alterados y 14 episodios no tenían dato.

**TABLA 16. Distribución por lugar anatómico afectado con mucositis en los pacientes con Leucemia de Alto Riesgo.**

<b>Mucositis</b>	<b>Episodios</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Estomatitis</b>	27	54
<b>Colitis</b>	12	24
<b>Esofagitis</b>	6	12
<b>Lesiones Perianales</b>	5	10
<b>Proctitis</b>	0	0
<b>Total</b>	50	100

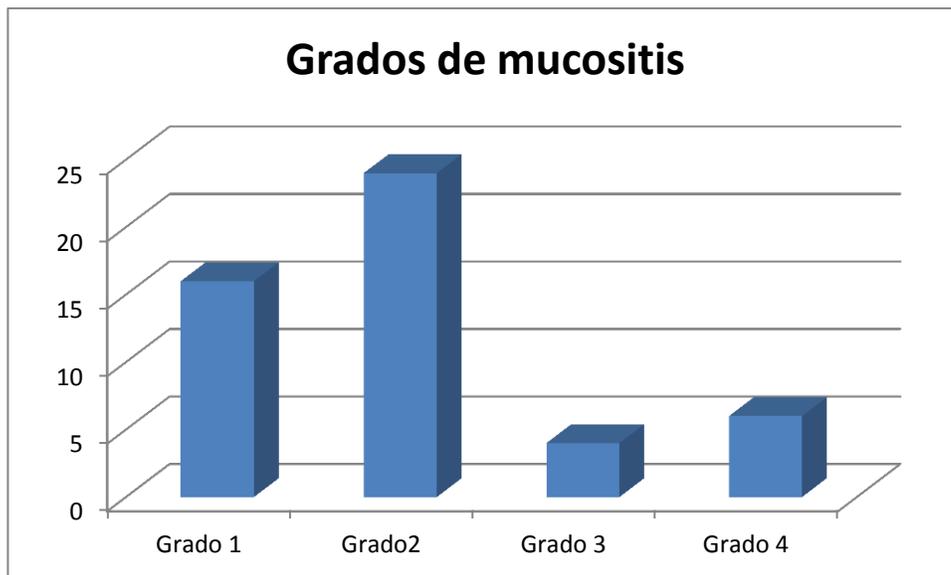


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

De los sitios anatómicos que afecta la mucositis, el que presentó mayor número de episodios fue la Estomatitis con 27 casos que al comparar con el resto de la población es el 54 %, seguido de la Colitis con 12 casos que es el 24 % de la población, en cantidades menores la esofagitis con 6 casos y las lesiones perianales con 5 casos. En el estudio no se encontró casos de proctitis.

**TABLA 17. Clasificación según el grado de mucositis en los pacientes con Leucemia de Alto Riesgo en el primer año de quimioterapia.**

Grados de mucositis	Episodios	Porcentaje
Grado 1	16	32
Grado 2	24	48
Grado 3	4	8
Grado 4	6	12
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

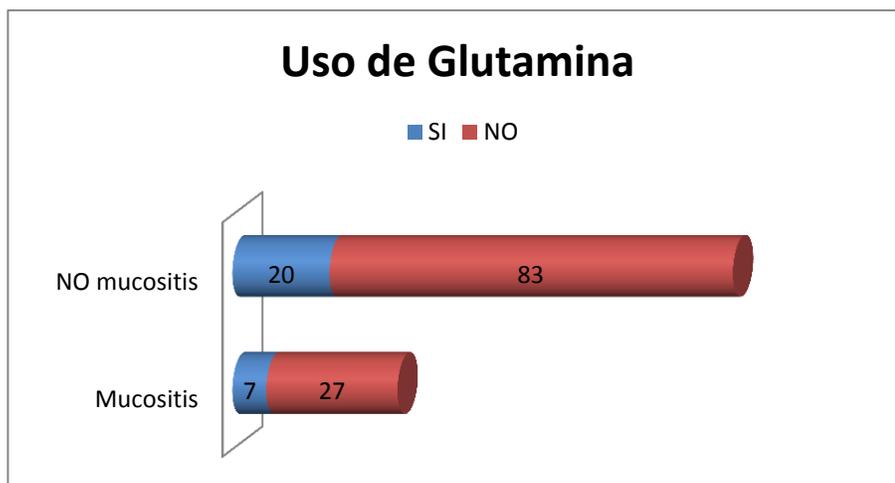


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

Para el abordaje terapéutico de los pacientes con mucositis, es necesaria la clasificación según la gravedad, por lo que se le denominan grados, en el estudio se encontró que el grado 2 con 24 casos es el más frecuente que corresponde a un 48 %, seguido del grado 1 con 16 casos y posteriormente el grado 4 que es la máxima denominación, en menor frecuencia se encontró 4 casos del grado 3.

**TABLA 18. Uso de Glutamina en los pacientes con Leucemia de Alto Riesgo durante el primer año de quimioterapia.**

Glutamina	Mucositis	No Mucositis	total
SI	7	20	27
Porcentaje	20.6	19.4	
NO	27	83	110
Porcentaje	79.4	80.6	
<b>Total</b>	34	103	137



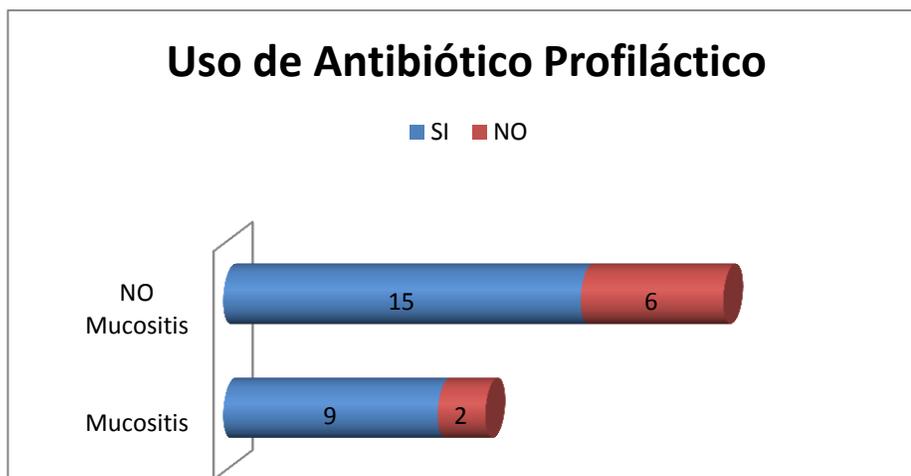
**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

De los 34 pacientes que presentaron mucositis, 27 no recibieron glutamina que corresponde al 79.4 %, y de la población que no presentó mucositis el 80.6 % tampoco recibió Glutamina.

Al tomar solamente la población que recibió Glutamina, de los pacientes que no presentaron mucositis el 74 % recibió Glutamina y de los que presentaron mucositis el 26 % no recibió Glutamina.

**TABLA 19. Uso de antibiótico profiláctico en pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda en el primer año de quimioterapia.**

Antibiótico Profiláctico	Mucositis	NO Mucositis	Total
SI	9	15	24
Porcentaje	81.8	71.4	
NO	2	6	8
Porcentaje	18.2	28.6	
<b>Total</b>	11	21	32

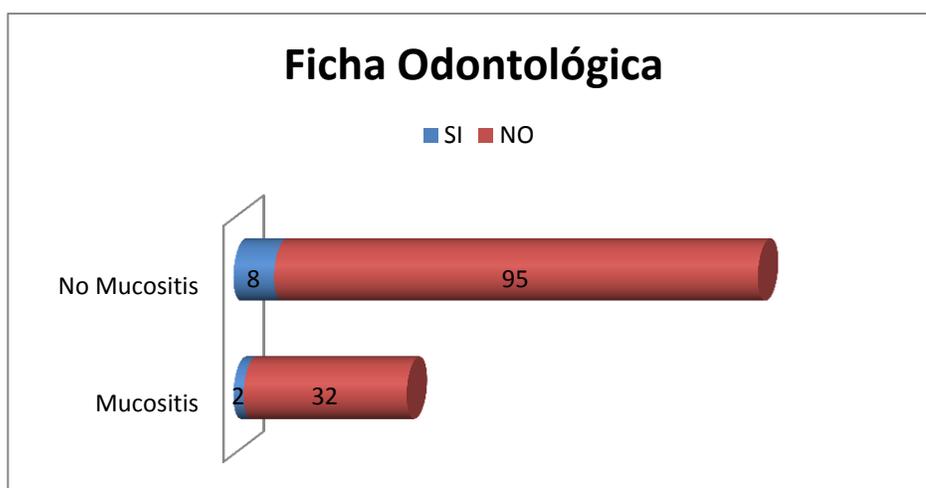


**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

De los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda que son los que reciben profilaxis endovenosa, se puede observar que de los pacientes que presentaron mucositis el 81.8 % recibieron antibiótico profiláctico, un 10 % más de los pacientes que no presentaron mucositis. Al evaluar a los pacientes que solo recibieron antibiótico profiláctico, el 63 % no presento mucositis, y de los que presentaron mucositis, solo el 37 % recibió profilaxis con antibióticos.

**TABLA 20. Pacientes con Leucemia de Alto Riesgo que contaban con Ficha Odontológica.**

Ficha Odontológica	Mucositis	No Mucositis	Total
SI	2	8	10
NO	32	95	127
<b>Total</b>	34	103	137



**FUENTE:** Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda y Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo ingresados al departamento de Oncología pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Enero 2008 a Diciembre 2012.

Se puede observar que de la población total solamente el 7.2 % que corresponde a 10 pacientes tenían ficha odontológica, el resto no contó con ficha odontológica lo que demuestra que no hay un control del cuidado bucal, de los pacientes que si presentaron mucositis solamente el 5.8 % presentaba evaluación odontológica.

Al evaluar los pacientes que presentaron mucositis, el 94 % no tenía ficha odontológica y solamente el 6% tenía ficha odontológica.

**TABLA 21. Tasa de mortalidad asociada a mucositis en pacientes con Leucemia de Alto Riesgo en el primer año de quimioterapia.**

<b>Mortalidad</b>	<b>Pacientes</b>
<b>SI</b>	1
<b>NO</b>	33
<b>Total</b>	34

La tasa de mortalidad de estos pacientes fue de 2,9, ya que solo uno de los pacientes falleció durante el episodio de mucositis.

## **DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

En el presente estudio, se hizo una revisión de varios artículos los cuales se enmarcan en el marco teórico, donde se menciona que la mucositis es una enfermedad multifactorial y que su resolución depende una intervención oportuna.

Con respecto al estudio, este se realizó de manera descriptiva con una población de 137 pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo y Leucemia Mieloblástica Aguda, la edad promedio fue de 6.2 años lo cual concuerda según la literatura la edad promedio donde se dan los casos de Leucemia según la literatura que es de 2 a 6 años<sup>4</sup>, en el estudio el de menor edad fue de 10 días y el de mayor edad fue de 19 años, además en cuanto al sexo la Leucemia es más frecuente en varones<sup>4</sup>, siendo en este estudio predominio del sexo masculino de igual manera con el 53% de la población. La incidencia mucositis en estudios previos es entre el 52 – 81 % dependiendo de la localización<sup>1</sup>, pero en el estudio se evidencia una incidencia general más baja del 24.8 %, que podría deberse a todas las medidas preventivas como la glutamina y antibióticos que se utilizan.

La mucositis es una frecuente complicación que puede afectar el tracto gastrointestinal, esófago, duodeno, colon, intestino hasta el recto<sup>5</sup>, se clasifica según sitio anatómico afectado, de los cuales la Estomatitis predominó con un 54% de los episodios, con lo que coincide con la literatura donde se menciona que la estomatitis su incidencia es del 40 – 76 %<sup>14</sup> y la Colitis es de más elevada hasta del 51% al 81 %<sup>14</sup>, pero en el estudio difiere ya que se encontró una incidencia general más baja del 24%.

En cuanto a patología por separado, en la Leucemia Mieloblástica Aguda se encontró que la mucositis más frecuente fue la Colitis con un 47%, dato que coincide con estudios previos donde la colitis es la más frecuente<sup>5</sup>, y la más frecuente en la Leucemia Linfoblástica Aguda fue la Estomatitis con un 64 %.

De los 34 pacientes que presentaron cuadros de mucositis, se encontraron 50 episodios, de los cuales el mayor número por paciente fue de tres episodios con una media de episodios y el menor número de 1 con una media de 1.47 episodios; El 65 % presentó 1 episodio, el 23 % 2 episodios y solo el 12% 3 episodios.

Las fases de quimioterapia en el primer año son diferentes para cada Leucemia por lo cual se describirán de manera separada, así en la Leucemia Linfoblástica Aguda la fase en que más episodios se encontró mucositis fue en la inducción en la Fase IA con un 48.4 % que es donde se da un protocolo con altas dosis de quioterapéuticos como lo es el Ara-C, el cual la literatura describe que es uno de los que está más asociados a mucositis oral, al igual que el Metotrexato<sup>11</sup>, siendo este parte del protocolo en la fase de inducción, además en las fases de Reinducción que es donde se administran los mismos agentes quimioterapéuticos que en la inducción, pero en dosis más intensas más Dexametasona.

En cuanto a los pacientes con Leucemia Mieloblástica Aguda quienes son los que reciben bloques intensos de quimioterapias, la fase de la quimioterapia donde se presentó mayor número de episodios de mucositis fue la primera inducción presentando un 52.6 % seguido de la segunda inducción con un 26.3 %, que podría deberse a que estos reciben altas dosis de Ara-C y posteriormente la segunda consolidación con un 10.5 % que continúan con altas dosis. No se encontraron episodios en la fase de tercera inducción.

Para el enfoque terapéutico, las mucositis se clasifican según la OMS por grados, estos son del 1 al 4<sup>5</sup>, siendo el grado 2 que predominó con el 48% de todos los episodios que correspondían ya a la presencia de úlceras y pacientes que aun toleraban la dieta sólida, posteriormente los clasificados como Grado 1 que son el 32 % que corresponde a la presencia de eritema y los Grados 3 y 4 que son ya de severidad, de estos el 8% que es el Grado 3 y el Grado 4 que es el 12 %; de los pacientes Grado 4 son los que necesitaron nutrición parenteral con un promedio de 11.1 días.

En cuanto a los factores socioeconómicos, la población de estudio según su área de procedencia, el 55.9 % correspondía a la zona urbana y la zona Rural con el 44.1 %, por lo que puede observar que la mayoría procede de zona urbana, este aspecto es importante ya que uno de los factores de riesgo para el desarrollo de mucositis es el entorno del paciente, la higiene<sup>1</sup>, de igual manera el cuidado dental ya que de los pacientes que presentaron mucositis, solo el 6 % contaba con ficha odontológica, ya que las caries dental puede predisponer a lesiones orales, teniendo en cuenta que la Estomatitis es la mucositis más frecuente sería importante un buen abordaje odontológico.

Uno de los factores importantes que influyen en la mucositis es la neutropenia debajo de 1000, y que al mejorar la cuenta de neutrófilos mejoraba la mucositis<sup>5</sup>, encontrando que en el estudio el 46% presento neutropenia severa y moderada el 16 %, y neutropenia leve el 12 %; no hay datos en el 8 %, solamente el 18 % de los pacientes con mucositis presento niveles normales de Neutrófilos, lo cual coincide con estudios previos de cómo afecta la neutropenia en la incidencia de mucositis.

Otros datos de interés es el estado nutricional, en donde la mayoría con un 61.7 % se encontró normal, solo 11.7 % con desnutrición leve, por lo cual no se evidencio como factor predisponente a mucositis, pero aún se presentaron en menor cantidad mucositis en los pacientes desnutridos ya que estos los predispone a presentar esta patología. En cuanto a valores de laboratorio durante los episodios de mucositis, la creatinina el 84 % se encontraba en valores normales, y solo el 10 % anormal, ya que una alteración en la depuración favorece a la acumulación de metabolitos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos lo que condiciona al desarrollo de mucositis. El Nitrógeno Ureico en el 62 % normal con el 30 % anormal, y la Albúmina no se contó con el 28 % de los datos, según los datos obtenidos nada más el 44 % se encontraba en límites normales y el 28 % anormal, ya que la hipoalbuminemia también favorece al acumulo de metabolitos tóxico ya que no hay una adecuada excreción de estos, favoreciendo al desarrollo de mucositis.

De acuerdo a las medidas preventivas, la Glutamina se menciona en la literatura que previene de complicaciones gastrointestinales y protege el tejido sano de la toxicidad de la quimioterapia, en el estudio de los pacientes que presentaron mucositis solo el 20.6 % recibió glutamina, pero al analizar la población que recibió Glutamina, se evidencia que los pacientes que no presentaron mucositis, el 74 % recibió Glutamina demostrando un factor protector y de los pacientes con mucositis solo el 26 % habían recibido dicho suplemento, por lo que esto podría explicar el riesgo de esta patología; otra medida es la profilaxis con antibióticos endovenosos los cuales solo lo reciben las LMA, en donde el 81.8% se les administro profilaxis, sin embargo analizando solamente esta población que recibió profilaxis el 63 % no presento mucositis demostrando un factor protector, ya que estos pacientes presentan colitis por peptostreptococcus en donde se ven beneficiados con los antibióticos profilácticos para disminuir el riesgo de esta complicación, y de los que si presentaron dicha patología solamente el 37 % contaba con profilaxis.

Los pacientes con LLA reciben profilaxis de manera oral, por lo cual no se menciona en esta investigación.

## CONCLUSIONES

- La incidencia de mucositis en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo y Leucemia Mieloblástica Aguda es del 24.8 % en el primer año de quimioterapia.
- Dentro de sus protocolos de quimioterapia, en la Leucemia Linfoblástica Aguda en la fase de Inducción IA es donde se dieron el mayor número de pacientes con episodios de mucositis con un 48.4 % y no se registraron casos durante el INTERIM.
- Dentro del protocolo de quimioterapia en la Leucemia Mieloblástica Aguda la fase fue la primera Inducción es donde se dieron el mayor número de pacientes con episodios de mucositis con un 52.6 %.
- Uno de los factores que predisponen a la incidencia de mucositis es la neutropenia, encontrando en el estudio que el 74 % de los pacientes presentaba neutropenia, de los cuales el 46 % era severa.
- La mucositis más frecuente presentada por los pacientes del estudio fue la Estomatitis con un 54 % y de manera separada en la Leucemia Linfoblástica Aguda fue la Estomatitis 64 % y en la Leucemia Mieloblástica la Colitis con un 47 %.
- De acuerdo a la clasificación en Grados de las mucositis, el que obtuvo el mayor porcentaje con un 48 % fue el Grado 2.
- En cuanto a las medidas preventivas, la Glutamina fue administrada solo en el 20.6% de los pacientes con mucositis.
- La tasa de mortalidad en el grupo de pacientes con mucositis fue del 2.9 %.

## **RECOMENDACIONES**

- Continuar con la realización de nuevos estudios sobre la mucositis e implementar una ficha para clasificación de esta patología y así poder tener un registro de esta.
- Continuar con medidas preventivas como los antibióticos profilácticos en los pacientes con Leucemia de alto riesgo para evitar el riesgo de complicaciones como la mucositis y las infecciones sobre agregadas, así evitar interrupciones de tratamiento quimioterapéutico, recaídas mayor estancia hospitalaria y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.
- Durante el primer año de quimioterapia que es el más intenso, tener evaluaciones por Odontología ya que un buen cuidado dental podría ayudar a disminuir el riesgo de complicaciones como la Estomatitis.
- Continuar con el uso de Glutamina como suplemento para prevención de complicaciones gastrointestinales y mejorar así la calidad de vida de los pacientes durante su tratamiento de quimioterapia.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Karis K.F. Cheng a, William B. Goggins, Vincent W.S. Lee, David R.Thompson . Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: A matched case-control study. *Oral Oncology* 2009; 44: 1019 - 1025.
2. Karis Kin Fong Cheng , Vincent Lee, Chak Ho Li, William Goggins, David R. Thompson Hui Leung Yuen , Joel B. Epstein. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncology* 2011;47: 153 – 162.
3. Katharina S. Kuhn, MaurizioMuscaritoli, Paul Wischmeyer, Peter Stehle. European. Glutamine as indispensable nutrient in oncology: experimental and clinical evidence. *Eur J Nutr* 2009; 49:197–210
4. Robert M. Kliegman, MD Richard E. Berhrman.MD. *Pediatría de Nelson*. Edición 18°, Barcelona, España. Elsevier. 2009.
- 5.M. Beth McCarville, M.D. C. Scott Adelman, B.S. Chenghong Li, M.S. Xiaoping Xiong, Ph.D. Wayne L. Furman, M.D. Bassem I. Razzouk, M.D. Ching-Hon Pui, M.D.John T. Sandlund, M.D. Typhlitis in Childhood Cancer . *American Cancer Society* 2005; 380 – 387.
- 6.EsmaAltinelNeseYarali Pamir Isik Ali Bay Abdurrahman Kara BahattinTunc.Typhlitis in Acute Childhood Leukemia. *Med PrincPract* 2012; 21:36–39.
7. Kumar Gaurav, R. K. Goel, MridulaSluka, ManojPandey . Glutamine: A novel approach to chemotherapy induced toxicity. *Indian Journal of medical and paediatric Oncology*.2012; 33: 13 – 20.
8. Hadar Moran, MD, Isaac Yaniv, MD, ShaiAshke.nazi, MD, Michael Schwartz, MD, Salvador Fisher, MD, and Itzhak Levy, MD. Risk Factors for Typhlitis in Pediatric Patients With Cancer .*J PediatrHematolOncol*2009; 31: 630–634.

9. Nicklas Sundell, Håkan Boström<sup>1</sup>, Mats Edenholm, Jonas Abrahamsson. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Foundation ActaPædiatrica* 2012 ; 101: 308–312.
10. Rachel J. Gibson, Dorothy M. K. Keefe, Rajesh V. Lalla, Emma Bateman, Nicole Blijlevens, Margot Fijlstra, Emily E. King, Andrea M. Stringer, Walter J. F. M. van der Velden, Roger Yazbeck, Sharon Elad, Joanne M. Bowen. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients *Support Care Center. Support Care Cancer*. 2013; 21: 313–326.
11. Protocolo AHOPCA, Asociación de hemato-oncología pediátrica de Centro América
12. M. Cruz , M. Crespo, J. Brines, R. Jimenez, J.A. Moliba. ,manual de Pediatría M. LA CRUZ
13. Nestlé Healthcare Nutrition, Glutamina en la prevención y tratamiento de las mucositis y enteritis en el cáncer, 2 edición,2008
14. Angélica Pabón , Sandra Camacho. La mucositis oral, una complicación frecuente enpacientes con tratamiento oncológico, *Revista estomatología y salud*, 2012, volumen 20 (1), 39-44.

# **ANEXOS**

## **FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**1. Registro:**

**2. Mucositis: SI NO**

**3. Fecha de episodio:**

**4. Fecha de DX:**

**5. Fecha de Nacimiento:**

**6. Edad de diagnóstico:**

**7. Municipio de procedencia:**

**8. Rural: Urbana:**

**9. Valores antropométricos:**

**Peso: talla: IMC:**

**10. Estado Nutricional:**

**Desnutrición: Leve Moderada Severa Normal Sobre peso**  
**Obesidad**

**11. Valores de laboratorio:**

**Albumina: N A Creatinina: N A NU: N A**

**Neutrófilos: Neutropenia leve: Moderada: Severa: Normal:**

**12. Ficha odontológica: SI NO**

**10. Diagnóstico: LLA AR células B LLA AR células T LMA**

**11. Sitios afectados:**

**Estomatitis: Esofagitis: Proctitis: Colitis:**

**Lesiones Perianales (Fisuras, abscesos, sangramiento)**

**12. Método de gabinete empleado para hacer diagnóstico:**

**Clínico solamente: USG:**

**TAC: RMN:**

**13. Grado de Mucositis: 1 2 3 4**

**14. Nutrición Parenteral Total: si no Duración (días):**

**15. Glutamina: SI NO**

**16. Antibióticos: Profilácticos SI NO**

**17. Antifúngicos: SI NO**

**18. Fase de Tratamiento en que se dio el episodio: (SOLAMENTE LLA)**

**LLA AR (T y B): Inducción: Fase IA Fase IB**

**Consolidación (HDMTX) y fecha: 1 2 3 4**

**Re-Inducción: 1 2 3**

**INTERIM: 1 2**

**19. Fase de tratamiento y fecha en LMA:**

**Inducción: 1° ADE 2° ADE 3° AM:**

**Consolidación:**

**20. Mortalidad: SI NO**

## CRONOGRAMA 2014-2015

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>DICIEMBRE</b>	<b>ENERO</b>	<b>FEBRERO</b>	<b>MARZO</b>
<b>Aprobación de Protocolo</b>				
<b>Solicitud de expedientes</b>				
<b>Tabulación de datos</b>				
<b>Análisis de datos</b>				
<b>Elaboración de informe final</b>				
<b>Evaluación por comité</b>				
<b>Aprobación de informe final</b>				
<b>Defensa de tesis</b>				

## **PRESUPUESTO**

<b>Recursos</b>	<b>Cantidad</b>
<b>Computadora portátil</b>	<b>\$ 400.00</b>
<b>Fotocopias de instrumento</b>	<b>\$5.00</b>
<b>Impresiones</b>	<b>\$ 70.00</b>
<b>Folder y Anillado</b>	<b>\$5.00</b>
<b>Internet</b>	<b>\$50.00</b>
<b>Gastos imprevisto</b>	<b>\$ 65.00</b>
<b>Papel Bond</b>	<b>\$ 5.00</b>
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 600.00</b>