

## Mucositis oral y estado nutricional en pacientes pediátricos con Leucemia

*Olga Zambrano<sup>1\*</sup>, Patricia Scala<sup>2</sup>, Thais Rojas de Morales<sup>1</sup>, Leila Noveihed<sup>3</sup>, Dulce Tirado<sup>3</sup>, Rita Navas<sup>1</sup>, Carmen Álvarez<sup>1</sup> y Neira Chaparro<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones, Facultad de Odontología, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

<sup>2</sup> División de Estudios para Graduados, Programa de Maestría en Odontopediatría, Facultad de Odontología, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

<sup>3</sup> Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Maracaibo y Unidad de Onco-hematología, Hospital de Especialidades Pediátricas. Maracaibo, Venezuela

### Resumen

**Objetivo:** El propósito de este estudio fue describir el comportamiento de la mucositis oral según el estado nutricional de pacientes pediátricos con Leucemia. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo en 17 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda LLA (edad media=10,05±4,7 años); hospitalizados para recibir 3 g/m<sup>2</sup> de metotrexate. Se excluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, tiroideas, diabetes, problemas gastrointestinales, procesos infecciosos e inflamatorios, lesiones en mucosa bucal, caries activas y procesos pulpares irreversibles. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según los valores de albúmina sérica. Sin desnutrición proteica (SDP) albúmina > 3.5 g/dl y con desnutrición proteica (CDP) albúmina < 3.5 g/dl. La mucositis oral fue registrada según el índice de la OMS. **Resultados:** No se observaron diferencias significativas en la prevalencia y severidad de la mucositis oral entre los pacientes SDP y aquellos CDP, la mucositis apareció en 15 de 17 pacientes, siendo el grado 1 el más frecuente, no se registraron grados 3 y 4; esta complicación no prolongó la estancia hospitalaria, ni el reingreso del paciente. **Conclusiones:** Este estudio no encontró diferencias significativas en el comportamiento de mucositis oral en pacientes con CDP y SDP.

**Palabras clave:** Estado nutricional, mucositis oral, leucemia, vitaminas, oligoelementos, quimioterapia, desnutrición proteica.

\* Autor para correspondencia: Calle 65 esq.av. 19 Edif. Ciencia y Salud 3er piso. Código 4002. Teléfono: +58-261-7597346 al 48, Fax +58-261-7597347 cel +58-414-1649643. E-mail: ozambrano001@cantv.net

## *Oral Mucositis and Nutritional Levels in Pediatric Patients with Leukemia*

### **Abstract**

**Objective:** The purpose of this study was to describe oral mucositis behavior according to the nutritional state of pediatric patients with Leukemia. **Methodology:** A descriptive study was undertaken in 17 patients with Acute Lymphoblast Leukemia (mean age = 10.05 ± 4.7 years); who were hospitalized to receive 3 g/m<sup>2</sup> of metotrexate. Patients with cardiovascular, renal, hepatic, thyroid diseases, diabetes, gastrointestinal problems, inflammatory and infectious processes, injuries in oral mucosa, active cavities and irreversible skin processes were excluded. The patients were divided into two groups according to serum albumin values. Without protean malnutrition (WPM) albumin > 3,5g/dl and with protean malnutrition (WithPM) albumin < 3,5 g/dl. The oral mucositis was recorded according to the OMS rate. **Results:** Significant differences were not observed in the prevalence and severity of oral mucositis between the WPM patients and those with PM. Mucositis appeared in 15 of 17 patients, with degree 1 the most frequent. Degrees 3 and 4 were not recorded. This complication neither prolonged the hospitable stay nor patient reincorporation into society. **Conclusions:** This study did not find significant differences in oral mucositis behavior in patients with WPM and With PM.

**Key words:** Nutritional state, oral mucositis, leukemia, protean malnutrition.

### **Introducción**

El cáncer y la nutrición están íntimamente relacionados, mientras la enfermedad puede causar desnutrición, esta a su vez puede influir negativamente en la evolución de la enfermedad <sup>1</sup>. En los pacientes oncológicos los problemas nutricionales tienen una etiología compleja, pues en ella confluyen causas derivadas de la propia neoplasia y efectos iatrogénicos de la terapéutica aplicada <sup>2, 3</sup>. Entre los factores que contribuyen al déficit nutricional se encuentran el hipermetabolismo, los procesos febriles e infecciosos, la enfermedad hepática y renal, las alteraciones específicas del tubo digestivo producidas como consecuencia del asentamiento tumoral y la mucositis oral o gastrointestinal, según el área afectada, producida como conse-

cuencia del efecto citotóxico de los agentes citostáticos en las células epiteliales de la mucosa bucal o gastrointestinal <sup>4</sup>.

Desde la perspectiva del paciente, la mucositis constituye uno de los efectos tóxicos más debilitantes de la terapia oncológica <sup>5</sup>. El dolor agudo es el mayor de los problemas clínicos asociados a esta complicación <sup>6</sup>; grados moderados y severos pueden comprometer el estado nutricional del paciente, limitar su capacidad a tolerar la quimioterapia o radioterapia, prolongar la estancia hospitalaria o provocar su reingreso <sup>3, 4, 6</sup>. La incidencia y severidad varía de paciente a paciente y también de tratamiento a tratamiento. Pacientes bajo tratamiento para trasplante de médula y quienes reciben altas dosis de quimioterapia tienen un riesgo mayor de un 70% de desarrollar

mucositis. Drogas que afectan la síntesis de DNA, como el metotrexate, el fluorouracilo, y la citarabina, constituyen importantes agentes estomatotóxicos <sup>4, 5, 7</sup>. Zambrano y Viera <sup>8</sup> reportaron 62,5% de mucositis oral inducida por metotrexate en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. Igualmente, otros factores de riesgo tales como la edad, el estado nutricional, el tipo de malignidad y el cuidado oral durante el tratamiento, juegan un rol importante en el desarrollo de la mucositis. Diversas opciones de tratamiento están disponibles para prevenir o tratar esta condición, pero ninguna de ellas puede prevenirla o tratarla completamente <sup>6</sup>.

El aumento de la tasa de sobrevida del niño con cáncer, ha ocasionado que una buena parte de las investigaciones hayan sido enfocadas en los cuidados de soporte, entre estos destaca la terapia de soporte nutricional, la cual ha sido asociada con un aumento en la tolerancia a la terapia antineoplásica, aumento en la sobrevida e incremento en la calidad de vida, así como una disminución del riesgo de infección en niños sometidos a la terapia del cáncer <sup>9</sup>. Se ha señalado, que la terapia con vitaminas antioxidantes, tales como las vitaminas A, E, C, individualmente o en combinación, mejoran los efectos de los agentes citotáticos, a la vez que reducen la toxicidad de varios agentes antitumorales estándares sobre las células normales, e inducen la diferenciación celular e intervienen en diversas reacciones de oxido reducción. Por otra parte, los oligoelementos, son elementos nutritivos esenciales para el buen funcionamiento de nuestro organismo; intervienen en la síntesis y degradación de ácidos nucleicos y proteínas, favorecen la integridad de los tejidos y cicatrización de las heridas e intervienen en la síntesis de la hemoglobina, entre otros beneficios <sup>10, 11</sup>.

Diversas líneas guías y criterios de evaluación han sido propuestos para el manejo de

la nutrición en el niño con cáncer, sin embargo, no existe un consenso en el uso de criterios entre las instituciones que atienden estos pacientes. <sup>(12)</sup> En Venezuela, la Unidad de Oncohematología del Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo, maneja como parte del protocolo de soporte nutricional la administración endovenosa de vitamina C, complejo B y oligoelementos, en pacientes con desnutrición proteica (albúmina < 3.5g/dl), hospitalizados para recibir altas dosis de quimioterapia.

Finalmente, considerando la necesidad de obtener información que nos permitiera evaluar las medidas profilácticas y terapéuticas de la mucositis oral en estos pacientes, se realizó este estudio con el propósito de describir el comportamiento de la mucositis oral, según el estado nutricional de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda.

## **Metodología**

### **Pacientes**

Se seleccionaron 17 pacientes, 11 varones y 6 hembras con una media de edad de 10,05 años (SD =±4,7 Min=4 Máx=18), de la Unidad de Onco-hematología del Hospital de Especialidades Pediátricas y de la Unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario de Maracaibo, Venezuela. Como criterios de inclusión se consideraron pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, según los criterios de la French- American- British (FAB); hospitalizados para recibir 3 g/m<sup>2</sup> de metotrexate, según protocolo total XV del St Jude Children's Research. Se excluyeron pacientes con enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, tiroideas; diabetes, problemas gastrointestinales, procesos infecciosos e inflamatorios, lesiones en mucosa bucal, caries activas y procesos pulpares irreversibles. Antes de iniciar el estudio, cada uno de los padres o representantes legales de los niños recibieron

información oral y escrita con los detalles del estudio y firmaron un informe de consentimiento. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Maracaibo y Hospital de Especialidades Pediátricas.

### **Evaluación Nutricional**

Una nutricionista clínica determinó el estado nutricional de los pacientes incluidos en el estudio, utilizando parámetros antropométricos (indicadores: peso / talla, peso / edad, talla / edad), dietéticos (recordatorio de un día típico), bioquímicos (albúmina sérica) y clínicos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según valores de la albúmina sérica: un grupo sin desnutrición proteica (SDP) con albúmina > 3.5 g/dl y un grupo con desnutrición proteica (CDP) con valores de albúmina < 3.5 g/d.

El grupo SDP, lo conformaron 7 individuos: dos pacientes con diagnóstico nutricional normal, uno hiporéxico y cuatro con sobrepeso, de los cuales uno estaba hiporéxico, dos con talla baja y uno con talla alta. Un segundo grupo CDP, conformado por 10 pacientes: seis pacientes con desnutrición proteica leve; dos con desnutrición proteica moderada; uno con desnutrición proteica moderada y sobrepeso y uno con desnutrición proteico calórico moderada.

El grupo CDP recibió la terapia de soporte nutricional de los hospitales que participaron en el estudio, la cual consistió en la administración de una dosis diaria, endovenosa de vitaminas C, complejo B y oligoelementos, por cinco días, iniciada junto con la administración de la quimioterapia. La dosis fue calculada según edad del paciente; en niños menores de 10 años, 100 mg de vitamina C, 1 cc de Trazel® (Oligoelementos) y 1 cc de complejo B; en niños mayores de 10 años, 200 mg de vitamina C, 2 cc de Trazel® y 2 cc de complejo B.

### **Evaluación de la mucositis oral**

El examen de la mucosa bucal fue realizado por una estudiante (PS) de la maestría en Odontopediatría de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia, entrenada y calibrada en la detección de signos y síntomas de mucositis oral, según el índice de la Organización Mundial de la Salud (Coeficiente Kappa 0.92%). El examen clínico fue realizado diariamente, durante 14 días continuos y en el mismo horario, utilizando una lámpara frontal de luz halógena y un espejo bucal plano. Se registró el sitio, tipo, tamaño y número de las lesiones, igualmente, si la mucositis modificó el tratamiento con agentes citostáticos, prolongó la estancia hospitalaria o provocó su reingreso.

### **Análisis Estadístico**

Todos los datos fueron analizados con el paquete estadístico STATXACT versión 6. Las diferencias entre los grupos se determinaron usando el test exacto no paramétrico de Jonckheere-Terpstra para las variables ordinales y el test exacto de Fisher Freeman-Halton para las variables nominales. Las diferencias a un nivel de probabilidad de 5% se consideraron estadísticamente significativas.

## **Resultados**

La Tabla 1 muestra el día de aparición de la mucositis oral en los grupos de estudio; la mucositis ocurrió en 15 de los 17 pacientes evaluados, los 2 pacientes que no presentaron mucositis pertenecían al grupo SDP. Los días 3 y 4 fueron los más críticos para la aparición de las lesiones de mucositis oral, sin embargo, en los pacientes CDP, el riesgo de aparición de esta complicación permaneció por mayor tiempo (hasta 7 días o más). No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 1.** Día de aparición de la mucositis oral según estado nutricional.

Estado Nutricional	Día de aparición de la mucositis oral				
	Ningún día	1 a 2 días	3 a 4 días	5 a 6 días	7 o más días
SDP	2	1	4	0	0
CDP	0	3	3	3	1
TOTAL	2	4	7	3	1

P= 0.0567 Test Jonckheere-Terpstra. SDP: Sin Desnutrición Proteica. CDP: Con Desnutrición Proteica.

Con respecto a la severidad de la mucositis oral (Tabla 2), el grado 1 fue el más común para todos los grupos, seguido del grado 2, con una mayor proporción, no significativa, en los pacientes CDP. No se observaron grados 3 y 4 en ninguno de los grupos.

Las zonas de aparición de la mucositis oral con relación al estado nutricional; es mostrada en la Tabla 3, la zona más frecuentemente afectada fue el carrillo, seguida de la lengua. Por otra parte, las lesiones en los labios ocurrieron sólo en los pacientes CDP. Los hallazgos registrados en relación con el tamaño y número de lesiones es mostrado en las Tablas 4 y 5. La severidad de las lesiones de mucositis, en ningún caso, modificó el tratamiento con agentes citostáticos, prolongó la estancia hospitalaria o provocó su reingreso.

## Discusión

Este estudio reporta el comportamiento de la mucositis oral inducida por metotrexate en niños y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda, con y sin desnutrición proteica, que recibieron tratamiento con vitamina C, complejo B y oligoelementos, según valores de albúmina sérica. Los resultados de este estudio coinciden con estudios previos, que señalan que la mucositis oral es una complicación frecuente en pacientes pediátricos con malignidades hematológicas que reciben quimioterapia estomatotóxica<sup>3, 4</sup>. Por otro lado, tal como lo reporta la literatura, este estudio

confirmó que los trastornos nutricionales se encuentran también presentes en la mayoría de los pacientes con cáncer; es necesario destacar que en el grupo de pacientes SDP, sólo dos, tenían todos los indicadores clínicos, antropométricos, dietéticos y bioquímicos dentro de los parámetros normales.

Este estudio no encontró diferencias significativas en la incidencia y severidad de la mucositis oral entre los grupos de estudio; es probable que la terapia endovenosa con vitaminas C, complejo B y oligoelementos, recibidos por pacientes CDP como parte del protocolo nutricional que reciben los pacientes del hospital involucrado en el estudio, pueda haber aumentado la tolerancia a la terapia antineoplásica<sup>13</sup>.

Además, la severidad de esta complicación, en ninguno de los pacientes fue mayor del grado 2, por lo que esta condición no ameritó cambios en el esquema de tratamiento, aumento de la estancia hospitalaria o provocó su reingreso. Es probable que los criterios de inclusión para la selección de los pacientes, específicamente los referidos a las condiciones de salud bucal, puedan haber influido en nuestros hallazgos, coincidiendo con algunos autores<sup>4, 8, 10</sup> que reportan que antes de someterse a la quimioterapia la atención odontológica deberá centrarse en el control de la higiene oral, la resolución de caries, enfermedad periodontal e infecciones orales crónicas, por cuanto las lesiones orales preexistentes predisponen a tales pacientes a padecer complicaciones orales.

**Tabla 2.** Grados de mucositis oral según estado nutricional.

Estado Nutricional	Grados de Mucositis				
	0	1	2	3	4
SDP	2	4	1	0	0
CDP	0	7	3	0	0
TOTAL	2	11	4	0	0

P= 0.07483 Test Jonckheere-Terpstra. SDP: Sin Desnutrición Proteica. CDP: Con Desnutrición Proteica.

**Tabla 3.** Ubicación de las lesiones de mucositis oral según estado nutricional.

Estado Nutricional	Ubicación de las lesiones									
	Ninguna	Labio revestimiento cutáneo	Labio borde libre	Labio mucosa	Mucosa yugal	Paladar duro	Paladar blando	Istmo de las fauces	Lengua	Piso de Boca
SDP	2	0	0	0	4	0	1	0	2	0
CDP	0	2	3	2	5	0	1	0	2	1
TOTAL	2	2	3	2	9	0	1	0	4	1

P= 0.3539 Test Fisher - Freeman- Halton. SDP: Sin Desnutrición Proteica. CDP: Con Desnutrición Proteica.

**Tabla 4.** Tamaño de las lesiones de mucositis oral según estado nutricional

Estado Nutricional	Tamaño de las lesiones			
	Ninguna	Menos de 1cm	1 a 3 cm.	Mayor de 3cm
SDP	2	3	2	0
CDP	0	7	3	0
TOTAL	2	10	5	0

P= 0. 2024 Test Jonckheere- Terpstra. SDP: Sin Desnutrición Proteica. CDP: Con Desnutrición Proteica.

**Tabla 5.** Número de lesiones de mucositis oral según estado nutricional.

Estado Nutricional	Número de lesiones		
	Ninguna	1 a 2 lesiones	3 o más lesiones
SDP	2	4	1
CDP	0	8	2
TOTAL	2	12	3

P= 0. 1119 Test Jonckheere- Terpstra. SDP: Sin Desnutrición Proteica. CDP: Con Desnutrición Proteica.

Por otro lado, el examen clínico realizado diariamente a los pacientes en estudio permitió diagnosticar la mucositis en su fase clínica inicial y administrar rápidamente el tratamiento para el control de esta complicación,

pudiendo posiblemente evitar que la toxicidad indirecta de la quimioterapia, permitiera el desarrollo de un proceso infeccioso<sup>8</sup>.

Para una valoración del estado nutricional de los pacientes con cáncer es importante

tomar en cuenta indicadores clínicos, antropométricos, dietéticos y bioquímicos, el diagnóstico definitivo, debe realizarse con base en una evaluación integral que incluya todos los indicadores. Sin embargo, en nuestro estudio, el valor de la albúmina sérica fue considerado el indicador que definió la conformación de los grupos de estudio. La albuminemia es el mejor índice de laboratorio en la evaluación nutricional de los pacientes, ya que tiene un alto valor predictivo de complicaciones asociadas a la desnutrición. La albúmina es una proteína de síntesis hepática, de vida media larga (aproximadamente 18 días), por lo que es poco sensible a modificaciones recientes del estado nutricional, de modo que puede mantenerse normal durante bastante tiempo a pesar de un déficit nutricional importante. Y también es posible encontrar un descenso plasmático de albúmina sin que exista un déficit nutricional asociado; ello se observa en caso de enfermedad hepática o renal con síndrome nefrótico, o bien en enteropatías. Asimismo, disminuye en respuesta a traumatismos, cirugía, infecciones y otros procesos agudos, al igual que en situaciones de expansión de volumen puede obser-

varse también una hipoalbuminemia por dilución<sup>2, 14</sup>, no obstante todos estos factores fueron considerados como criterios de exclusión en nuestro estudio.

En conclusión, los resultados de este estudio señalan que los pacientes pediátricos con LLA y desnutrición proteica, que reciben terapia endovenosa con vitamina C, complejo B y oligoelementos no muestran diferencias significativas en la incidencia y severidad de la mucositis oral al compararlos con pacientes pediátricos con LLA sin desnutrición proteica. Estos resultados sugieren que la terapia nutricional puede aumentar la tolerancia a la quimioterapia en pacientes con trastornos nutricionales. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos aleatorios controlados que evalúen la efectividad de las terapias de soporte nutricional en el control de las complicaciones orales inducidas por los agentes citostáticos.

### **Agradecimiento**

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico CONDES por el aporte financiero para el desarrollo de esta investigación.

### **Referencias**

1. Ottery FD. Rethinkin nutritional support of the cancer patient: The new field of nutritional oncology. *Semin Oncol* 1994; 21: 770-778.
2. McCallum PD, Polisena CG. Patient-generated Subjective Global Assessment. In: *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*. The American Dietetic Association 2000; 11-23.
3. Sonis ST, Elting LS, Keefe D. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100 (9):1995-2025.
4. Rubenstein EB, Peterson DE, Shubert M., Keefe D, MCGuire D, Epstein J et al. Clinical Practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100 (9):2026-2046
5. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8:33-39.
6. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis—complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 6 (5):423-31

7. Harris DJ, Knobf MT. Assessing and managing chemotherapy-induced mucositis pain. *Clin J Oncol Nurs* 2004; 8(6):622-8
8. Zambrano O, Viera N. Mucositis oral inducida por metotrexate en pacientes pediátricos con Leucemia. *Ciencia Odont.* 2004; 1(1):30-37
9. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: A perspectiva from children's oncology group. *Nutrition in clinical Practice* 2005; 20(4):377-393
10. Harrison. *Principios de Medicina Interna.* 13ª ed. Madrid: McGraw-Hill- Interamericana; 1994.
11. Beers MH, Berkow R. *El Manual Merck de Diagnóstico y Tratamiento.* 10ª ed. Madrid, España: Harcourt, S. A; 1999.
12. Ladas EJ, Sacks N, Brophy P, Rogers PC. Standards of nutritional care in pediatric oncology: Results from a nationwide survey on the standards of practice in pediatric oncology. A Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer* 2005;May 30; [Epub ahead of print]
13. Kennedy DD, Tucker KL, Ladas ED, Rheingold SR, Blumberg J, Kelly KM. Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (6):1029-36.
14. Landel AM, Hammond WG, Meguid MM. Aspects of amino acid and protein metabolism in the cancer-bearing states. *Cancer* 1995; 55 Supl 1: 230-7.