

Revisiones Bibliográficas:

MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: UNA REVISIÓN DE LITERATURA

Recibido para arbitraje: 20/07/2009

Aceptado para publicación 03/12/2010

- **Márcia Cançado Figueiredo Figueiredo**

Profesora Doctora de la Disciplina de Odontopediatria y del Curso de Extensión Universitaria Atención de Pacientes Portadores de Necesidades especiales - Facultad de Odontología/Universidad Federal de Rio Grande do Sul - Brasil.

Dirección:

Calle Luzitana 1370/502

Higienópolis - Porto Alegre-RS, Brasil

CEP: 90520-080

Teléfono: (51) 3308-5026

E-mail: mcf1958@gmail.com

- **Daniel Demétrio Faustino-Silva**

Especialista en Salud Colectiva, Maestre en Clínicas Odontológicas: Odontopediatria - Facultad de Odontología/Universidad Federal de Rio Grande do Sul - Brasil.

- **Sabrina Pozatti Moure**

Profesora Maestra de la Disciplina de Medicina Oral - Facultad de Odontología/Universidad Federal de Rio Grande do Sul - Brasil.

- **Rocio Squef**

Alumna interna del Curso de Extensión Universitaria Clínica del Bebé de la Facultad de Odontología/Universidad Federal de Rio Grande do Sul - Brasil.

RESUMEN

La mucositis es una de las complicaciones orales frecuentes en la terapia del cáncer, no obstante su tratamiento es controversial. Se ha señalado que la efectividad de algunos agentes depende de la fase de la mucositis en la que se inicia el tratamiento. El propósito de este estudio fue hacer una revisión de la literatura sobre las lesiones tempranas eritematosas de mucositis oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia en pacientes pediátricos con cáncer. Por tanto se realizó una revisión bibliográfica para conocer: frecuencia, diagnóstico y tratamiento de las lesiones tempranas eritematosas de mucositis oral en niños con cáncer. Los resultados demostraron que debido a la alta frecuencia de esta patología por ser inducida por quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer se cita la existencia de varios tratamientos, destacándose la utilización de la vitamina E y de laser, pudiendo ser terapias efectivas en el tratamiento de estas lesiones tempranas de mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer.

Palabras Clave: Mucositis oral, cáncer, niños, quimioterapia, radioterapia, tratamiento

ABSTRACT

Mucositis is one of the frequent oral complications in the cancer therapy, however its treatment is controversial. Have been highlighted that the effectiveness of some agents depends on the mucositis development phase when the treatment is started. The purpose of this study was to do a revision on the literature regarding mucositis eritematosas initial injuries induced by chemotherapy and/or radioteraphy in pediatric patients with cancer. A bibliographic revision was made to know: frequency, diagnosis and

treatment for the oral mucositis eritematosas initial injuries in children with cancer. The results shown that because of the high frequency of this pathology induced by chemotherapy and/or radioteraphy in pediatric patients with cancer, the existence of several treatments is highlighted, the use of vitamin E and laser stands out as an effective therapy for this oral mucositis initial injuries treatment in pediatric patients with cancer.

Keywords: oral mucositis, cancer, children, chemotherapy, radioteraphy, treatment

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia para los tumores malignos y las leucemias en pacientes pediátricos, se asocia con efectos secundarios a corto y largo plazo. Enfermedades como cárie, gengivitis, mucositis, lesiones herpéticas y fúngicas están entre los efectos no deseados, siendo la mucositis una de las alteraciones agudas mas frecuentes^{1,2}. Las mucositis representan un problema clinico de dificil control, una vez que pueden comprometer la deglución, la alimentación, la higiene oral y la capacidad de comunicación del paciente, lo que muchas veces obliga la interrupción de la quimioterapia o de la radioterapia, con perjuicio al tratamiento³.

De un modo general, la mucosa de la cavidad bucal y gastrointestinal están recubiertas por una membrana epitelial de rápido recambio y maduración celular; que las hace susceptibles a los agentes citostáticos, los cuales, inevitablemente alteran la integridad de la mucosa, la flora microbiana, la cantidad y composición salival. Clínicamente, esta condición comienza como un eritema que puede progresar a úlcera dolorosa (Figuras 1, 2 y 3). Cualquier membrana de la mucosa oral puede ser afectada, sin embargo las zonas no queratinizadas son particularmente más susceptibles. La mucositis causa ruptura de las barreras inmunitarias e incrementa el riesgo de infección lo cual podría tener consecuencias sistémicas severas durante los episodios de inmunosupresión⁴.

Su tratamiento es controversial. Se ha señalado que la efectividad de algunos agentes depende de la fase de la mucositis en la que se inicia el tratamiento. Diversas terapias han sido evaluadas, sin embargo, es insuficiente la evidencia para confirmar los beneficios y seguridad de algunas de ellas. Una revisión sistemática reporta la incidencia y gravedad de la mucositis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, la incidencia promedio resultó ser 80% donde se concluye que la mucositis es una consecuencia frecuente y grave de la radioterapia, presente en la mayoría de los pacientes bajo tratamiento para cáncer de cabeza y cuello⁵.

Las complicaciones orales siguen siendo una fuente principal de enfermedad a pesar del uso de una variedad de agentes para prevenirlas. Existen variaciones en los regímenes de atención bucal empleados en los distintos centros de tratamiento del cáncer. El cumplimiento con el uso recomendado de los productos es variable y hay informes contradictorios sobre la efectividad de los agentes profilácticos. Los beneficios cualitativos y cuantitativos, los efectos secundarios y los costos de los tratamientos orales son significativos para los equipos responsables del tratamiento de pacientes con cáncer. Las opciones incluyen la toma de comprimidos, el uso de un colutorio, lasero diferentes modos de afrontarlo, antes del y durante el tratamiento para el cáncer². El propósito de este estudio fue hacer una revisión de literatura de la frecuencia y del tratamiento de lesiones tempranas eritematosas de mucositis oral inducidas por la quimioterapia y/o la radioterapia en pacientes pediátricos con cáncer.



Figura 1
Lesiones de mucositis oral en labio.



Figura 2
Lesiones de mucositis oral en lengua.



Figura 3
Lesiones de mucositis oral sublingual.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Un estudio realizado recientemente avalió la prevalencia de manifestaciones orales en pacientes pediátricos submetidos a quimioterapia. Las alteraciones orales más prevalentes fueron gingivitis (91%), carie (81%) y mucositis (38%), seguidas de queilitis (18%), infecciones herpéticas (14%) fúngicas (6%)¹.

La mucositis es un problema durante el tratamiento quimioterápico una vez que causa dolor, dificultad de alimentación, alterando, muchas veces el curso del tratamiento anti-neoplásico³. Así, muchas terapias han sido sugeridas para el tratamiento y la prevención de las mucositis^{2,6}. En una revisión sistemática que evaluó la efectividad de las intervenciones para el tratamiento de mucositis oral⁵, los resultados mostraron que existen pruebas débiles y poco confiables de que el colutorio de alopurinol, inmunoglobulina y extracto placentario puedan ser beneficiosos para mejorar la cura de la mucositis.

A su vez Clarkson et al.⁷ en otra revisión sistemática evaluaron el efecto de intervenciones profilácticas de mucositis oral y encontraron que: alopurinol-amifostina, antibiótico en pasta o comprimido, bencidamina, GM-CSF, enzimas hidrolíticas, crioterapia, protocolos de atención oral y povidona mostraron alguna prueba de un beneficio (aunque a veces débil) para prevenir o reducir la gravedad de la mucositis. Estos autores enfatizan la necesidad de realizar estudios que incluyan grupos controles para evaluar la efectividad de nuevas intervenciones para el tratamiento de mucositis oral.

Sonis⁸ propuso una hipótesis acerca del mecanismo por el cual la mucositis se desarrolla y se resuelve, basada en cuatro fases: una fase inicial inflamatoria o fase vascular, no detectable clínicamente, una fase epitelial o eritematosas, una fase ulcerativa o bacteriológica y una fase saludable o de cicatrización. Cada fase es interdependiente y mediadas por las citokinas, pudiendo ser influenciadas por el efecto directo de la droga quimioterapéutica sobre el epitelio, por la microflora oral y el estatus de la medula ósea del paciente. El tratamiento a prescribir dependerá de la severidad de la toxicidad y fase de la mucositis. En

la fase vascular es preferible la protección de la proliferación celular. Los tratamientos aplicados en la fase epitelial se dirigen a aumentar la proliferación de células para acelerar la restauración epitelial, como por ejemplo la vitamina E y el laser de baja potencia. Por otro lado, en la fase ulcerativa bacteriológica se debe disminuir la sepsis por medio de antisépticos.

Wadleigh et al.⁹ evaluaron la eficacia de la aplicación tópica de 400 mg de vitamina E en el tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia en adultos con cáncer. Durante los cinco días de estudio seis de los nueve pacientes tratados con vitamina E, presentaron la completa resolución de sus lesiones orales en contraste con uno de nueve en el grupo control. López et al.¹⁰ reportaron los resultados de un estudio que evaluó el efecto profiláctico de la vitamina E en la mucositis oral, durante la fase de inducción y terapia intensiva para trasplante de médula ósea en adultos con leucemia aguda, con resultados favorables en la prevención de las lesiones orales. Algunos estudios señalan que los pacientes con cáncer presentan niveles bajos de antioxidantes. Los antioxidantes como las vitaminas A, E, C y los carotenoides inducen la diferenciación celular. Además, las vitaminas antioxidantes individualmente o en combinación mejoran los efectos de los agentes quimioterapéuticos, a la vez que reducen la toxicidad de varios agentes terapéuticos antitumorales estándares sobre las células normales. La vitamina E es un antioxidante, recolector de radicales libres que previene la peroxidación lipídica, este significativo efecto mantiene la estabilidad e integridad de las membranas celulares. El desequilibrio en los niveles de radicales libres con los sistemas antioxidantes juegan un papel importante en el desarrollo de patologías orales inflamatorias. Los resultados mostraron la efectividad de la vitamina E en el tratamiento de esta patología, específicamente cuando su aplicación tópica se inicia desde la aparición de las lesiones eritematosas⁹.

Por otro lado, Lopez et al.¹⁰, reportaron resultados favorables obtenidos con vitamina E en la prevención de mucositis oral. Además, estos datos están basados en Battino¹¹ quien afirmó que los antioxidantes pueden jugar un papel importante en el ataque y desarrollo de varias patologías orales inflamatorias. Según la Organización Mundial de la Salud¹², de acuerdo con el índice de mucositis establecido, el grado III es asociado con dolor y dificultad para ingerir sólidos. Entonces, es de esperar que una terapia para la mucositis oral basada en la vitamina E mejore el estado nutricional y la calidad de vida de estos pacientes pediátricos. La vitamina E es la que tiene mayor poder antioxidante y es la más recomendada por Giner et al.⁵ como estrategia de tratamiento para la mucositis, por ser un citoprotector que impide la evolución de la mucositis hasta lesiones más severas. Los pacientes tratados solo con enjuague salino, progresaron de forma semejante a las fases descritas por Sonis⁸.

En cuanto a la toxicidad con vitamina E, Brigelius et al.¹³ relatan que esta vitamina no genera efectos tóxicos notables, siendo que su aplicación tópica en lesiones de mucositis oral constituye una terapia de fácil aplicación, sin ningún tipo de toxicidad, de bajo costo y amplia disponibilidad.

En los últimos años, el uso del laser de baja potencia ha sido indicado para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral por reducir el grado de severidad y por disminuir la sintomatología dolorosa de estas lesiones². El laser tiene la capacidad de modular diversos procesos metabólicos, bajo la conversión de la energía luminosa a través de reacciones bioquímicas y fotofísicas, cambiando la luz del laser a energía útil para la célula².

La largura de la onda del laser terapéutico varía de 630 a 905nm^{2,3,6}, obteniendo su mayor respuesta en el reparo tecidual - siendo que promueve la cicatrización por medio de la aceleración de la multiplicación de los miofibroblastos de la cavidad oral - y el reparo neuronal, siendo, así, indicado para alivio del dolor³.

Sandoval et al.³ evaluaron la eficacia del laser de baja potencia en el tratamiento de la mucositis oral en pacientes sometidos a los tratamientos quimioterápicos y/o radioterápicos. Con eso observaron el alivio inmediato de la sintomatología dolorosa referido por 66,6% de los pacientes, asociado a la reducción de las úlceras bucales en 75%. Los autores concluyeron que el laser de baja potencia mejoró la calidad de vida de los pacientes bajo tratamiento oncológico.

Un otro grupo de estudiosos evaluo los efectos del tratamiento con laser de baja potencia en pacientes internados y en tratamiento quimioterapico, dividiendolos en pacientes que recibieron aplicaciones de laser y pacientes que recibieron aplicaciones de placebo. Los resultados mostraron que el laser indujo a un declinio progresivo en el grado de mucositis. Las lesiones de mucositis tuvieron una duracion de 5,8 dias en los pacientes tratados con laser de baja potencia, mientras los pacientes del grupo placebo tuvieron un tiempo superior de duracion de las lesiones (8,9 dias). Esos valores tienen una diferencia estadisticamente significativa, lo que sugiere que el tratamiento con laser puede reducir de forma considerable la duracion de mucositis por quimioterapia¹⁴.

Genot y Klastersky¹⁵ revisaron trabajos publicados a respecto del uso del laser de baja potencia en la prevencion de la mucositis oral inducida por quimioterapia y o radioterapia. Los autores afirmaron que por mas que estudios controlados en el area de prevencion sean pocos y no incluyan un gran numero de pacientes, el uso profilactico del laser de baja potencia puede ser util en la disminucion de la gravedad de la mucositis inducidas por las dos modalidades de tratamiento oncologico. Concluyen que mas estudios deberan ser realizados en ese sentido, ya que la evidencia aparece como positiva.

Es claro el papel de la vitamina E y del laser de baja potencia en el tratamiento de mucositis oral. Mientras tanto, se sabe que estas medidas terapeuticas tendran un exito mayor cuando asociadas a cuidados adecuados con la higiene bucal que con el intuito de evitar intensos dolores y reducir el riesgo de infecciones por via oral deben hacer parte del protocolo para pacientes em tratamiento quimioterapico¹⁶. Por estas razones, cuidados basicos de higiene bucal tienen un papel importante em los cuidados del paciente con cancer, estando el uso de clorexidina 0,12% y el cepillado dentario entre estos cuidados, los mas citados⁶.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el uso de la vitamina E así como del laser de baja potencia pueden ser agregados a los protocolos de prevención y tratamiento de las lesiones tempranas eritematosas de mucositis oral inducida por quimioterapia y/o por radioterapia en los pacientes pediátricos con cáncer, siempre asociados primariamente a una adecuada higiene oral.

REFERENCIAS

1. Ponce-Torres E, Ruíz-Rodríguez Mdel S, Alejo-González F, Hernández-Sierra JF, Pozos-Guillén Ade J. Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Pediatr Dent*. 2010; 34(3): 275-9.
2. Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LGN, Castro CG JR, Brunetto AL. Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(4): 435-40.
3. Sandoval RL, Koga DH, Buloto LS, Suzuki R, Dib LL. Management of chemo-and radioteraphy induced oral mucositis with low-energy laser: initial results os A. C. Camargo Hospital. *J Appl Oral Sci* 2003; 11(4): 337-41.
4. Stokman MA, Sonis ST, Dijkstra PU, Burgerhof JG, Spijkevet FK. Assessment of oral mucositis in clinical trials: Impact of training on evaluators in a multi-centre trial. *Eur J Cancer* 2005; 41(12): p.1735-38.
5. Giner P, Cajaraville G, Alonso P, Soloca J. Mucositis. *European Journal of Clinical Pharmacy* 2000;

2(1): p.203-5.

6. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. Clinical practice guidelines for prevention and treatment of cancer therapy-induced oral gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100(9): 2026-46.
7. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Australian Dental Journal* 2008; 53(4): p:363-5.
8. Sonis S. *Oral Complications in Cancer Medicine*. 4th ed. Philadelphia, Williams & Williams; 1997.
9. Wadleigh R, Redman R, Graham M, Krasnow S, Anderson A, Cohen M. Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *American J Medicine* 1992; 92(5): 481-4.
10. López I, Goudou C, Ribrag V, Sauvage C, Hazebroucq G, Dreyfus F. Treatment of mucositis with vitamin E during administration of neutropenic antineoplastic agents. *Ann Med Interne* 1994; 145 (6): 405-81.
11. Battino M, Ferreiro M, Gallardo I, Newman H, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol* 2002; 29(3): 189-94.
12. World Health Organization. *Oral health surveys: basic methods*. 4th ed. Geneva. World Health Organization; 1997.
13. Brigelius-Flohe R, Nelly F, Salonen J, Neuzil J, Zingg J, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr* 2002; 76 (4): 703-16.
14. Kuhn A, Porto F, Miraglia P, Brunetto A. Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31 (1): 33-7.
15. Genot M, Klastersky J. Low-level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy or radiotherapy. *Current Opinion in Oncology* 2005; 17 (3): 236-40.
16. Bonnaure-Mallet L, Bunetel S, Tricot-Doleux J, Gueârin C, Bergeron C, LeGall E. Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998; 34(10): 1588-91.