


Mucositis bucal en leucemia aguda: Efecto aditivo de la neutropenia y el tratamiento citostático

Oral mucositis in acute leukemia: The additive effect of neutropenia and cytostatic therapy

Villasmil, Gustavo; Flores, Mercedes

 Gustavo J. Villasmil Prieto

villasmilucv@yahoo.com.ve

Médico especialista en Medicina Interna. Profesor agregado, Cátedra de Medicina Interna y Semiología. Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela.

 Mercedes Flores Freites

dramercedesflores@gmail.com

Odontólogo Magister en Medicina Estomatológica. Instructor, Cátedra de Farmacología, Facultad de Odontología. Universidad Central de Venezuela.

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 15, núm. 1, e443, 2026
revistadpgmeducv@gmail.com

Recepción: 09 de enero de 2026
Aprobación: 19 de marzo de 2026

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2026.15.1.e443>

Cómo citar: Villasmil G, Flores M. Mucositis bucal en leucemia aguda: Efecto aditivo de la neutropenia y el tratamiento citostático. Rev. Digit Postgrado 2026; 15(1): e443.doi.10.37910/RDP.2026.15.1.e443

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Autor de correspondencia: Gustavo J. Villasmil Prieto

Resumen La mucositis bucal es una complicación frecuente en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Este estudio buscó determinar si la mucositis bucal en pacientes con leucemia aguda es atribuible a la neutropenia, al efecto citostático de los fármacos o a la interacción de ambos factores. A tal fin, se realizó un estudio ambispectivo, observacional y analítico con una muestra no probabilística de 46 pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda de células T (LLACT). La información clínica se tabuló y se analizó mediante una regresión logística binaria. El modelo estadístico propuesto mostró una varianza explicativa del 29% (R^2 de Nagelkerke = 0,29). La contribución individual de los citostáticos en la incidencia de mucositis bucal fue 10 veces mayor que la de la neutropenia, con un coeficiente β de 10,640 para la quimioterapia y 1,001 para la neutropenia. Agentes específicos como la vincristina y la L-asparaginasa mostraron una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de esta complicación. Se concluye que la mucositis bucal es el resultado de la interacción de múltiples factores, donde el efecto directo de los citostáticos es el principal contribuyente, aunque la neutropenia también desempeña un papel secundario.

Palabras claves: Mucositis, Quimioterapia Farmacológica, Neutropenia, Leucemia.

Abstract: Oral mucositis is a common complication in cancer patients receiving chemotherapy. This study aimed to determine whether oral mucositis in patients with acute leukemia is attributable to neutropenia, the cytostatic effect of drugs, or the interaction of both. An ambispective, observational, and analytical study was conducted with a non-probabilistic sample of 46 patients diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML) or T-cell acute lymphoblastic leukemia (TC-ALL). Clinical data were tabulated and analyzed using binary logistic regression.

The proposed statistical model showed an explanatory variance of 29% (Nagelkerke's $R^2 = 0.29$). The individual contribution of cytostatics was 10 times greater than that of neutropenia, with a β coefficient of 10.640 for chemotherapy and 1.001 for neutropenia. Specific agents such as vincristine and L-asparaginase showed a statistically significant association with the development of mucositis. It is concluded that oral mucositis is the result of the interaction of multiple factors, where the direct effect of cytostatics is the main contributor, although neutropenia also plays a secondary role.

Keywords: Mucositis, Drug Chemotherapy, Neutropenia, Leukemia.

INTRODUCCIÓN

La mucositis bucal es un proceso inflamatorio que afecta a la mucosa orofaríngea caracterizado por el daño del epitelio secundario a la destrucción de los queratinocitos basales, lo que constituye una complicación frecuente en el contexto de la quimioterapia de diversas patologías oncológicas ^(1,2). La interacción entre los queratinocitos, las células dendríticas (CD) y las células de Langerhans (CL), por un lado, y las células del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), por el otro, implica un alto nivel de complejidad, por lo que el compromiso de cualquiera de sus componentes puede desencadenar respuestas inflamatorias de diversa gravedad en la mucosa bucal ^(3,4,5).

El efecto de los agentes utilizados en el manejo clínico de las diferentes variantes de leucemia aguda, además de su conocido efecto citostático, induce una alteración profunda de la microbiota bucal mediada por la supresión de los mecanismos tanto aferentes como eferentes responsables de la inmunidad local ^(6,7,8,9,10,11). Un estudio de Villasmil-Prieto y Flores-Freites de 2023 postuló la hipótesis de que un desequilibrio significativo en la homeostasis de la mucosa bucal, más allá del impacto directo del tratamiento farmacológico, podría estar vinculado con el desarrollo de mucositis bucal en pacientes que reciben quimioterapia con citostáticos. Dicho estudio, basado en una muestra de 41 casos de leucemia aguda tratados en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) entre 2022 y 2023, respalda la hipótesis de que la neutropenia, definida como un conteo absoluto de neutrófilos (CAN) inferior a $1500/\text{mm}^3$, constituye un factor de riesgo significativo e independiente en la incidencia de mucositis bucal en pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia linfocítica aguda de células T (LLACT) sometidos a quimioterapia con este tipo de agente ⁽¹²⁾.

Basados en la literatura disponible, encontramos pertinente analizar si el desarrollo de mucositis bucal en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda (LLA, LMA o LLACT) puede ser atribuido exclusivamente a la neutropenia ($\text{CAN} < 1500/\text{mm}^3$), al efecto citostático inherente de los agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento de estas enfermedades o a la interacción simultánea de ambas variables.

MÉTODOS

Se propone una investigación clínica ambispectiva de tipo observacional, descriptivo y analítico a partir del estudio de una muestra intencional y no probabilística de casos diagnosticados con LLA, LMA o LLACT atendidos en los servicios de Medicina Interna del HUC entre marzo de 2023 y junio de 2024. Se incluyeron pacientes en los que la emergencia de alguna afección estomatognática durante el curso de la administración de la correspondiente quimioterapia motivó la interconsulta formal con Medicina Estomatológica. Se

excluyeron expresamente a pacientes con diagnósticos hematológicos distintos a los arriba especificados. Tras ser evaluados por el estomatólogo especialista, la información sobre cada caso se recogió en formato “ad hoc” integrado a la historia clínica y se integró en la base de datos de 41 casos, a la que fueron sumados cinco nuevos casos, completándose un total de 46 ($n=46$). Los datos tabulados para la investigación se procesaron mediante el programa estadístico SPSS 26 (IVM, Chicago, Illinois, EEUU).

El análisis estadístico constó de una regresión logística binaria basada en el método del R^2 de Nagelkerke, versión ajustada del R^2 de Cox y Snell, para evaluar la calidad del modelo de regresión logística y comprender cuánto de la variación en la variable dependiente (mucositis bucal) se explica por la variación conjunta de las variables independientes (CAN igual o menor de $1500/\text{mm}^3$ y tratamiento quimioterapéutico con drogas citostáticas).^(13,14) El modelo resultante se considerará más robusto en la medida en que el valor de R^2 sea mayor. Se corrió la prueba de Hosmer-Lemeshow con el fin de evaluar la bondad del ajuste del modelo de regresión logística propuesto.⁽¹⁵⁾ Para el análisis, se estableció que el valor 1 asignado a cualquiera de las variables dicotómicas denota la presencia del atributo, y el valor 0, su ausencia. La variable CAN se expresó en el valor numérico correspondiente a cada caso. La regla de decisión para la significancia estadística se estableció en $p < 0,05$ con un intervalo de confianza (IC) de 95 %. Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Odontología de la UCV. N° de oficio CB 227-2024 de fecha 13 de octubre de 2024.

RESULTADOS

A continuación, se describen las características generales de la muestra (Tabla 1). El promedio de edad de los pacientes de la serie estudiada fue de 37,5 años. Se observó una mayoría de pacientes con LMA (35 casos) y una presencia de mucositis en 13 de los 46 casos. Seguidamente se presenta la distribución de los pacientes según el tipo de tratamiento citostático recibido (Tabla 2). Se incluye a los esteroides, cuya prescripción fue constante en todos los grupos:

TABLA 1. Características generales de la muestra estudiada: sexo, edad, diagnóstico hematológico, diagnóstico estomatológico y tratamiento citostático recibido (quimioterapia, Qt).

Variable	Valor	Promedio	Rango
Edad	n.a	37,5	15-71
Sexo masculino	25	n.a	n.a
Sexo femenino	21	n.a	n.a
Lla	5	n.a	n.a
Lma	35	n.a	n.a
Llact	6	n.a	n.a
Can/ mm^3	n.a	1.102,5	0- 11,205
Qt presente	32	n.a	n.a
Qt ausente	14	n.a	n.a
Mucositis presente	13	n.a	n.a
Mucositis ausente	33	n.a	n.a

n.a: no aplica

Fuente: elaboración propia

TABLA 2. Distribución de pacientes por tipo de tratamiento citostático (Qt) recibido

Agente citostático	Número de pacientes recibidos
Esteroides*	5
Vincristina	7
Doxorrubicina	38
Methotrexate	5
L-asparaginasa	9
Citarabina	40
Idarrubicina	1

Fuente: elaboración propia

El análisis del modelo constituido por el “bloque” de variables independientes (CAN/mm³ operando conjuntamente con quimioterapia con citostático), basados en la prueba de bondad de Hosmer y Lemeshow, demostró ser estadísticamente significativo (p= 0,006). En tal contexto, el R² de Nagelkerke estimado aquí en 0,29, permite sostener plausiblemente que al menos el 29 % de la varianza observada en la variable dependiente (mucositis bucal presente o ausente) es atribuible a las variables independientes bajo estudio (CAN menor o igual a 1500/mm³ y con Qt con citostáticos), operando conjuntamente (Tabla 3). Sin embargo, se destaca que el IC estimado para el 95 % resultó extremadamente amplio (entre 0,926 y 50,489,) efecto probablemente asociado al reducido tamaño de la muestra.

TABLA 3. Resumen del análisis estadístico del modelo propuesto

Logaritmo de la verosimilitud-2	R² de Cox y Snell	R² de Nagelkerke
444,404	0,2	0,29

Fuente: elaboración propia

La contribución individual al desarrollo de mucositis bucal de cada una de las variables independientes considerada de manera individual resultó ser muy desigual (Tabla 4). El coeficiente β para la variable CAN/mm³ fue de apenas 1,001, en tanto que para la variable quimioterapia con citostáticos fue de 10,640. Fue estudiada la asociación de mucositis bucal con los distintos agentes citotóxicos prescritos discriminados de manera individual para cada uno en específico, incluidos los esteroides. Solamente L-asparaginasa y vincristina se asociaron a mucositis, no así methotrexate (Tabla 5).

TABLA 4. β coeficientes estimados para las variables CAN y quimioterapia con cistostáticos a los fines del modelo propuesto

	β coeficiente	Rango Inferior	Rango superior
CAN/mm ³	1,001	1,000	1,002
Recibiendo Qt con citostáticos	10,640	0,783	144, 553

Fuente: elaboración propia

TABLA 5. Frecuencia de mucositis bucal por tipo de tratamiento citostático (Qt) recibido

Agente citostático	<i>p</i>
Esteroides*	n.s
Vincristina	0,005
Doxorrubicina	n.s
Methotrexate	n.s
L-asparaginasa	0,003
Citarabina	n.s
Idarrubicina	n.s

n.s: no significativo

Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

Nuestros resultados permiten sostener plausiblemente que, para el caso del modelo matemático aquí propuesto, la varianza de las variables independientes (neutropenia y tratamiento con quimioterapia con citostáticos) explica con razonable robustez la varianza observada de la variable dependiente (mucositis bucal presente o ausente) en al menos un 29 %. La notable amplitud del rango del IC sugiere una gran dispersión de los datos considerados para su cálculo, efecto que atribuimos al limitado tamaño de la muestra. Pese a que en el estudio de 2023 de Villasmil-Prieto y Flores-Freites se demuestra una relación estadísticamente significativa entre CAN menor o igual a $1500/\text{mm}^3$ y mucositis bucal, los hallazgos del presente estudio demuestran que dicha relación no tiene mayor peso por sí sola en términos de causalidad dado que el coeficiente β estimado para dicha variable fue de apenas 1,001⁽¹⁰⁾. Ello contrasta notablemente con el β de la variable tratamiento quimioterapéutico con citostáticos, estimado en 10,64. En términos clínicos, ello significa que el CAN menor o igual a $1500/\text{mm}^3$ multiplica el riesgo de mucositis por un factor de apenas 1,001, en tanto que el tratamiento con quimioterapia con citotóxicos lo hace por un factor de 10,64. Siendo así, y de acuerdo con nuestros resultados, el 79% del fenómeno mucosítico observado en pacientes con LLA, LMA o LLACT es explicable a partir de variables distintas a las integradas en el modelo propuesto.

CONCLUSIONES

La mucositis bucal en el paciente diagnosticado con LLA, LMA y LLACT en régimen de quimioterapia con drogas citotóxicas es el resultado de la interacción compleja de dicho factor con otros. La neutropenia, definida como un CAN menor igual a $1500/\text{mm}^3$, podría ser postulada como uno de tales factores dada su significativa asociación con el desarrollo de mucositis; sin embargo, en el presente estudio no demostró que dicha asociación sea por sí sola claramente causal. La modelación matemática aquí propuesta, aunque significativa, no puede reclamar ser integradora de la totalidad de las variables potencialmente asociadas con el desarrollo de mucositis bucal en estos pacientes, ya que solo explica parcialmente (más exactamente, en un 29 %) la totalidad del fenómeno observado. Alineados con lo recogido en la literatura más reciente, postulamos que a la citotoxicidad directa atribuible a ciertos agentes quimioterapéuticos (en la presente serie, vincristina y L-asparaginasa), se suma el efecto de la neutropenia así como el de otras variables aquí no contempladas, contribuyendo a generar la disbiosis bucal responsable de la disrupción de la integridad del epitelio mucosal de la boca y, a partir de ello, el desarrollo de mucositis bucal en estos pacientes.^(17,18, 19, 20, 21)

REFERENCIAS

1. Solera-Higón N, Romero-Nieva Mahiques A, Bonías López J. Mucositis oral: Revisión sistemática sobre su prevención en pacientes oncológicos. *Enferm Dermatol.* 2021; 15(44): e01-e10. DOI: 10.5281/zenodo.5805282.
2. Alonso Castell, P; Basté Dencàs, M. A et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente oncohematológico. *Farm. Hosp.* 2001; 25(3):139-49.
3. Casariego Zulema J. Inmunología de la mucosa oral: Revisión. *Av Odont estomatol [Internet].* 2012 Oct [citado 2024 mayo 14]; 28(5): 239-248. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852012000500004&lng=es](https://www.google.com/search?q=http://scielo.isciii.es/scielo.php%3Fscript%3Dsci_arttext%26pid%3DS0213-12852012000500004%26lng%3Des).
4. Coronato S, Laguens GE et al. Células dendríticas y su papel en patología. *Medicina* 1998; 58(2):209-18.
5. Hong B, Sobue T, Choquette L et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome* 2019; 7(1): 66. Doi:10.1186/s40168-019-0679-5.
6. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51(5):290-315.
7. Pulito C, Cristaudo A, Porta C, Zapperi S, Blandino G, Morrone A, Strano S. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020; 39(1): 210. doi: 10.1186/s13046-020-01715-7.
8. Molina Giraldo SM, Estupiñán Guzmán JR. Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica. *Med UPB [Internet].* 15 de diciembre de 2010 [citado 14 de mayo de 2024]; 29(2): 135-43. Disponible en: https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/2055.
9. Quispe RA, Aguiar EM, De Oliveira CT, Neves ACX, Santos PSDS. Oral manifestations of leukemia as part of early diagnosis. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2022; 44(3): 392-401. doi: 10.1016/j.htct.2021.08.006.
10. Arvanitidou I, Nikitakis N, Sklavounou A. Oral manifestations of T-cell large granular lymphocytic leukemia: a case report. *J Oral Maxillofac Res.* 2011; 2: 4. Doi: 10.5037/jomr.2011.2304.
11. Cruz G, Minaya M. Manifestaciones bucales de la leucemia linfoblástica aguda en infantes de 4 a 10 años de edad. Revisión bibliográfica: Oral manifestations of acute lymphoblastic leukemia in infants 4 to 10 years of age. Bibliographic review. *Rev Cien Esp Odont UG.* 2022; 5(2): 5i2.302. DOI: 10.53591/eoug.v5i2.302 7.
12. Villasmil Prieto GJ, Flores Freites M. Mucositis bucal y contaje absoluto de neutrófilos en pacientes leucémicos agudos bajo tratamiento con drogas citotóxicas: una posible asociación independiente. *Med Int.* 2023; 39(4): 202-207.
13. Nagelkerke, N. J. D. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika.* 1991; 78(3), 691-692.
14. Cox, D. R., & Snell, E. J. *The analysis of binary data* (2nd ed.). Chapman and Hall. 1989, 248p.
15. Hosmer Jr, D., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. *Applied logistic regression.* John Wiley & Sons. 2013; 398
16. Villasmil Prieto GJ, Flores Freites M. Mucositis bucal y contaje absoluto de neutrófilos en pacientes leucémicos agudos bajo tratamiento con drogas citotóxicas: una posible asociación independiente. *Medicina Interna.* 2023;39(4):202-207.
17. Sonis ST, Costello KA. A database for mucositis induced by cancer chemotherapy. *Oral Oncology, Europ J Cancer* 1995; 31: 258-260.
18. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncology Nursing Forum* 1993; 20:1493-1502.
19. Favaro C, Jardim R, Oliveira L et al. Leukemic Oral Manifestations and their Management. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(3): 911-915. DOI: 10.7314/APJCP.2016.17.3.911
20. Prescrire Rédaction. Profil d'effets indésirables des cytotoxiques. *Rev Prescrire.* 2014;34(374 suppl. Interactions médicamenteuses): e1-e16

21. Castellanos Toledo A, Gutiérrez Vargas RI, Portilla Robertson J, López Carrera YI, Ascencio Montiel IJ, Martínez Ávalos AB. Factores de riesgo para lesiones orales en niños con leucemia aguda linfoblástica en quimioterapia. *Gac Mex Oncol.* 2014;13(2):107-111.