



ESPECIALIZACIÓN EN ODONTOLOGÍA PARA EL NIÑO Y EL
ADOLESCENTE

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO

**TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES**

ABORDAJE ODONTOLÓGICO DEL PACIENTE

PEDIÁTRICO CON LEUCEMIA

ALUMNA: MARIA CECILIA JIMENEZ

**DIRECTORA: DRA. MARIA EUGENIA
INGRASSIA**

Septiembre 2024

INDICE GENERAL

SIGLAS Y ABREVIATURAS (por orden alfabético)	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
CAPITULO I: LEUCEMIA GENERALIDADES	7
1.1 Definición de leucemia.	8
1.2 Etiología de la leucemia.	9
Factores etiológicos de la leucemia	12
1.3 Clasificación de leucemia.	13
Leucemia linfoblástica aguda (LLA).	13
Leucemia mieloblástica aguda (LMA)	16
Leucemia linfocítica crónica (LLC).	17
Leucemia mieloide crónica (LMC).	18
Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)	19
1.4 Epidemiología de la leucemia en niños y adolescentes.	20
1.5 Diagnóstico de leucemia.	21
1.6 Pronóstico de leucemia.	23
CAPITULO II: ABORDAJE ODONTOLÓGICO DEL NIÑO CONLEUCEMIA	26
2.1 Manifestaciones orales del paciente pediátrico con leucemia.	27
Soluciones de continuidad de la mucosa bucal:	27
Dolor y malestar:	29
Infecciones orales recurrentes:	30
Gingivitis:	31
Xerostomía:	33
Alteraciones del esmalte dental:	34
Alteraciones en el desarrollo y en la erupción dentaria:	34
Alteraciones en la forma y el tamaño dentario:	35
2.2 Mucositis.	36
2.3 Tratamiento de las manifestaciones bucales de la leucemia.	42
Etapas de abordaje del paciente pediátrico con leucemia.	43
2.3.1 Precauciones en el tratamiento dentario del paciente pediátrico con leucemia.	47
CONCLUSIÓN	51
BIBLIOGRAFÍA	53

SIGLAS Y ABREVIATURAS (por orden alfabético)

AAPD: American Academy of Pediatric Dentistry.

ACS: American Cancer Society.

Alo-HSCT: Transplante alogénico de células hematopoyéticas.

CPOD/ceod: Dientes cariados, perdidos y obturados en dentición temporaria y permanente.

MAC: Condicionamiento mieloablativo.

FUNDALEU: Fundación para Combatir la Leucemia.

GM-CSF: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Monocitos.

IARC: Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer.

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

LMA: Leucemia Mieloblástica Aguda.

LLC: Leucemia Linfocítica Crónica.

LMC: Leucemia Mieloide Crónica.

LMMJ: Leucemia Mielomonocítica Juvenil.

LLC/SLL: Small Lymphocytic Leukemia.

MASSCC/ISOO: Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology.

MDS: Síndromes Mielodisplásicos.

OAG: Oral Assessment Guide.

OHI-S: Oral hygiene index simplified.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RIC: Condicionamiento de intensidad reducida.

SAH: Sociedad Argentina de Hematología.

SAP: Sociedad Argentina de Pediatría.

TCM: Transplante de células madre hematopoyéticas.

RESUMEN

La leucemia es un grupo de enfermedades malignas de la médula ósea, que provoca una proliferación anormal de leucocitos en ella. Aunque las tasas de curación han mejorado con tratamientos como la quimioterapia e innovadoras terapias como la inmunoterapia, la complejidad de la enfermedad demanda un enfoque integral.

Los pacientes pediátricos con leucemia desarrollan manifestaciones bucales por la propia enfermedad y por los efectos secundarios de la quimioterapia. Las complicaciones orales, representan uno de los problemas principales de la terapia en pacientes con cáncer.

En conclusión, la lucha contra la leucemia implica un abordaje completo que incluye prevención, diagnóstico temprano, tratamiento especializado y una investigación continua para desarrollar terapias personalizadas y mejorar las perspectivas de los afectados por esta compleja enfermedad.

ABSTRACT

Leukemia is a group of malignant diseases of the bone marrow which causes an abnormal proliferation of leukocytes in it. Although cure rates have improved with treatments such as intensive chemotherapy and innovative therapies such as immunotherapy, the complexity of the disease demands a comprehensive approach. Pediatric patients with leukemia develop oral manifestations for the disease itself and for the side effects of chemotherapy. Oral complications represent one of the main problems of therapy in cancer patients. In conclusion, the fight against leukemia involves a comprehensive approach that includes prevention, early diagnosis, specialized treatment and continuous research to develop personalized therapies and improve the outlook for those affected by this complex hematological disease.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este trabajo fue estudiar la leucemia en niños y los efectos que provoca en la cavidad bucal, mediante una revisión de literaturamédica, odontológica y un análisis epidemiológico de la incidencia de esta patología y sus complicaciones bucales, los tratamientos más habituales y otros de potencial uso para su prevención y tratamiento (Castell *et al.*, 2001).

La leucemia constituye una neoplasia maligna hematológica provocada por la proliferación clonal de células linfoides o hematopoyéticas anormales en la médula ósea y/o el sistema linfoide. Las leucemias se clasifican en varios subtipos de acuerdo a la célula que le da origen, y el aspecto clínico fenotípico y genético (Cisneros-Caicedo *et al.*, 2021).

Es el cáncer infantil más frecuente, representando entre el 25-30% de los cánceres pediátricos diagnosticados en pacientes menores de 15 años y con una incidencia máxima en niños de 2 a 3 años. Su tasa de curación corresponde al 80%, con tratamiento de quimioterapia intensiva, lo que mejora la supervivencia, pero a la vez incrementa los efectos adversos secundarios, incluidos los neurológicos. Estas complicaciones son frecuentes en pacientes con leucemia aguda (Martínez-Cayuelas *et al.*, 2015).

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el tipo de leucemia, que más afecta a los niños y aunque la tasa de supervivencia mejoró significativamente en las últimas décadas, por los avances en los tratamientos y la atención

médica, sigue resultando una grave enfermedad que requiere un abordaje especializado (Davies & Mehta, 2010).

La mortalidad por leucemia aguda infantil pone en manifiesto la problemática y refleja el acceso y eficacia a los servicios de salud. Analizando este indicador, se identifican los factores contribuyentes al desarrollo de la enfermedad y el desenlace de los pacientes pediátricos afectados (Vera *et al.*, 2012).

La Fundación para Combatir la Leucemia (FUNDALEU) pidió a la comunidad en general estar “*atenta a los síntomas*” debido a que “*cada vez es más posible controlar la enfermedad con un diagnóstico y tratamiento adecuados*” (FUNDALEU, 2023).

Es importante entonces que los pacientes pediátricos con leucemia reciban atención odontológica especializada y sean monitoreados durante el tratamiento oncológico para identificar y tratar las complicaciones orales como la mucositis, ulceraciones e infecciones orales, de forma oportuna y adecuada (Seth & Singh, 2015).

La investigación continua es esencial para el desarrollo de nuevas terapias y mejorar así la calidad de vida de los pacientes (Idrovo Chiriboga *et al.*, 2021).

Este trabajo tiene su enfoque en el estudio de la leucemia y sus manifestaciones bucales más frecuentes. Incluye el Capítulo I de las generalidades de la enfermedad, su definición, factores etiológicos, tipos de

clasificación, epidemiología, diagnóstico y pronóstico. En el Capítulo II se detalla el abordaje odontológico del niño con leucemia, describiendo sus etapas, las complicaciones orales, la mucositis de mayor incidencia y sus tratamientos.

CAPITULO I: LEUCEMIA GENERALIDADES.

En Argentina, la leucemia representa una de las enfermedades hematológicas más frecuentes siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad (Sung H. *et al.*, 2021).

En el año 2020 según Cáncer Globocan (IARC), estimó que en nuestro país se presentarían aproximadamente 4.000 nuevos casos de leucemia y que 2.500 personas morirían por su causa (Deo *et al.*, 2022).

La leucemia puede ser aguda o crónica y se clasifica en diferentes tipos según la célula sanguínea que esté afectada y la velocidad a la que se desarrolla la enfermedad (García Ruiz de Terry, 2021).

Los tipos principales de leucemia son la leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia linfocítica aguda (LLA) y la leucemia linfocítica crónica (LLC), que a veces comparten algunos síntomas dificultando su diagnóstico (Astudillo, 2015).

Aunque la leucemogénesis (proceso complejo en múltiples pasos, resultante de la acumulación de mutaciones) continúa en estudio, se avanzó mucho para conocer la transformación maligna de las células precursoras de la hematopoyesis (Espinal, 2017).

En el curso del tratamiento de la enfermedad son fundamentales los controles odontológicos permanentes según las necesidades. En la terapia contra el cáncer puede incrementarse el riesgo de infecciones orales, sangrado de encías y caries dentarias, como así también puede afectarse

la producción de saliva por los efectos secundarios de la misma (Lanza Echeveste, 2011).

Resulta fundamental continuar con las investigaciones y el desarrollo de nuevas terapias para mejorar la calidad de vida y pronóstico de los pacientes afectados por esta enfermedad (Díaz Herrera, 2020).

1.1 Definición de leucemia.

La leucemia es una enfermedad provocada por una hiperproliferación aberrante de células sanguíneas inmaduras que no forman masas tumorales sólidas. Por lo general, puede ser de linaje mieloide o linfoide, y se clasifica como de naturaleza aguda o crónica. Las leucemias crónicas tienden a tener células más maduras y son raras en pacientes pediátricos. Las leucemias agudas son, típicamente menos maduras, comúnmente ocurren en pacientes de todas las edades y son potencialmente fatales. La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna infantil más frecuente (Hurtado Monroy *et al.*, 2012).

Esta afección maligna suprime a las células sanguíneas normales provocando síntomas compatibles con las citopenias como, por ejemplo, fatiga, debilidad, pérdida del peso, fiebre y sudoración nocturna (Prieto Basáñez, 2014a). Esta producción anormal puede interferir también en la capacidad del cuerpo de combatir infecciones, transportar oxígeno y detener el sangrado. El análisis de sangre y la biopsia de médula ósea conducen a su diagnóstico (Prieto Basáñez, 2014b).

Según la American Cancer Society en su versión en español la define como: “Un cáncer de las células primitivas productoras de sangre. Con mayor frecuencia, la leucemia es un cáncer de los glóbulos blancos pero algunas leucemias comienzan en otros tipos de células sanguíneas. Frecuentemente, la leucemia se describe como aguda o crónica. Los distintos tipos de leucemia tienen diferentes pronósticos y opciones de tratamiento” (American Cancer Society, ACS 2023).

Según La Fundación para Combatir la Leucemia (FUNDALEU) es un tipo de cáncer de la sangre que comienza en la médula ósea, el tejido blando que se encuentra en el centro de los huesos donde se forman las células sanguíneas. El término leucemia significa sangre blanca (FUNDALEU, 2023).

La leucemia, al ser una enfermedad que afecta la producción de células sanguíneas, puede tener manifestaciones bucales significativas y complicar las lesiones estomatológicas preexistentes (Tiol-Carrillo & Enzaldo-de la Cruz, 2017).

1.2 Etiología de la leucemia.

La mayoría de las leucemias y linfomas resultan esporádicos y su etiología específica sigue siendo difícil de aclarar (Bispo et al., 2020).

Existen muchas variables genéticas y ambientales, pero ninguno de estos factores resulta universal y aplicable para cada caso. La variación en la incidencia y el pronóstico según la edad, el sexo y la raza, no se relaciona con el tipo de enfermedad (Tebbi, 2021).

Estudios genómicos recientes de línea germinal revelaron que al menos del 5 al 10% de los niños con cáncer y aproximadamente del 3 al 4% de los niños con leucemia linfocítica aguda desarrollan la enfermedad debido a una predisposición genética subyacente (Moriyama *et al.*, 2015).

Según Lozano (2002), se encuentran presentes varios factores que incrementan el riesgo de padecer leucemia. Entre estos factores predisponentes se describen los genéticos, observándose que los gemelos tienen mayores posibilidades de desarrollar leucemias agudas, especialmente en su primer año de vida, como así también son más frecuentes en pacientes con cromosopatías como por ejemplo el Síndrome de Down, de Bloom, de Fanconi y en inmunodeficiencias, presentes en la ataxia-telangectasia, la gammaglobulinemia y el Síndrome de Schwachman, predisponiendo a la enfermedad.

Un mecanismo fundamental en la leucemogénesis es la alteración de los protooncogenes que modifica el crecimiento y la diferenciación celular con la consecuente transformación neoplásica de precursores inmaduros de la hematopoyesis (Hernández Boluda, 2005). Los mecanismos principales de todo esto son la transducción, las reacciones puntuales, la inserción y la translocación cromosómica (Risques Fernández & Peinado Morales, 2001).

Un último mecanismo de la leucemogénesis incluye la modificación de los genes supresores o antioncogenes reguladores de la actividad de los protooncogenes normalmente. Esta lesión, por mutación o translocación

conduce a una descontrolada actividad de los protooncogenes que lleva a la transformación neoplásica de un grupo celular (Ponciano Gómez, 2017).

A partir de estudios de gemelos y el uso de manchas sanguíneas neonatales, fue posible rastrear los primeros sucesos genéticos que inician dentro de las células hematopoyéticas críticas hasta el desarrollo fetal en el útero para la mayoría de las LLA de células B precursoras y algunos casos de leucemia mielógena aguda (Ferreyra de Prato *et al.*, 2015).

Los factores ambientales también influyen, como las radiaciones ionizantes muy evidentes en la leucemogénesis, como se observó después de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki o tras el accidente nuclear de Chernobyl. También desarrollaron leucemias agudas pacientes con espondiloartritis anquilopoyética que recibieron irradiación cervical, niños irradiados en el timo o amígdalas y personas con neoplasias e irradiaciones de amplio espectro abarcando grandes cantidades de médula ósea y asociadas a quimioterapias con agentes alquilantes (Lozano, 2002).

Diversos fármacos y sustancias químicas se asociaron con estos trastornos hematológicos como el benzol, los pesticidas, fármacos inmunosupresores y los citostáticos, por ejemplo, agentes alquilantes como el melfalan y el clorambucilo (Fernando, 2017).

Cada vez es más probable que las respuestas tardías y desreguladas a agentes infecciosos comunes representen un papel importante en la conversión de clones preleucémicos en LLA de células B precursoras, la forma más común de leucemia infantil. Las variantes alélicas polimórficas

constitucionales en los genes de la respuesta inmunitaria y las citocinas pueden desempeñar un papel en la determinación del tipo de respuesta inmunitaria (Ribera Salas, 2017).

El investigador Grebas, (2018) presenta en su documento titulado “Un mecanismo causal para la leucemia linfoblástica aguda infantil”, pruebas que avalan una causalidad multifactorial de la LLA infantil destacando en primer lugar, la iniciación en el útero por formación de genes de fusión o hiperdiploidía, lo cual genera un clon preleucémico encubierto.

Se sabe que anomalías cromosómicas como translocaciones o aneuploidías, características de la mayoría de los casos de LLA, ocurren en el útero. Sin embargo, estos eventos son insuficientes para causar la leucemia por sí mismos. Por lo tanto, un suceso secundario es fundamental para el desarrollo de LLA en aquellos pacientes en los que persisten clones preleucémicos. Se desconocen las causas específicas de los eventos iniciales y secundarios, pero al igual que el cáncer en general, probablemente surja de la interacción entre las exposiciones ambientales y la susceptibilidad genética heredada (Gutiérrez- Camino *et al.*, 2017).

Se presenta, a modo de resumen, una clasificación de la etiología de la leucemia (Valencia-González *et al.*, 2022). Se agrega el componente socioeconómico poblacional que define el acceso a los servicios de salud (Onostre Guerra *et al.*, 2015).

Factores etiológicos de la leucemia

- Factores genéticos: hermano gemelo con leucemia aguda; historia materna de pérdidas fetales.
- Factores ambientales: exposición a radiaciones ionizantes en el útero y posnatal.
- Fármacos y sustancias químicas: exposición directa a hidrocarburos y pesticidas; alcoholismo y tabaquismo en el embarazo.
- Alteraciones cromosómicas: síndrome de Down.
- Inmunosupresión: anemia; gammaglobulinemia.
- Agentes infecciosos: *Candida albicans*; virus del herpes simple.
- Condiciones socioeconómicas: acceso a los servicios de salud.

1.3 Clasificación de leucemia.

Las formas clínicas de leucemia son (American Cancer Society, ACS 2024).

- Leucemia linfocítica o linfoblástica aguda.
- Leucemia mieloide o mieloblástica aguda.
- Leucemia linfocítica crónica.
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucemia mielomonocítica juvenil.

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

La LLA representa la forma más común de las leucemias en niños: entre un 75-80% de los casos corresponden a este tipo de leucemia que puede originarse en células linfoides de diferentes linajes (Padmini & Bai, 2014).

La LLA ocasiona una proliferación clonal incontrolable de leucocitos inmaduros o blastos, que pasan a la sangre periférica, invadiendo ganglios,

hígado, bazo y otros tejidos. Puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente entre los 2 a 6 años y más en varones que en mujeres (Onostre Guerra *et al.*, 2015).

Para llegar al diagnóstico es fundamental una correcta historia clínica, con las preguntas que se pueden realizar de las características o cambios en la cavidad bucal, así debe basarse en el interrogatorio (factores de riesgo y tiempo de evolución) las manifestaciones clínicas (síndromes anémico, neutropénico, purpúrico, infiltrativo y metabólico) y la exploración física (Onostre Guerra *et al.*, 2015).

Clínicamente los signos y síntomas habituales son: anemia, hemorragias, fiebre, adenopatías o visceromegalias y compromiso osteoarticular, del sistema nervioso central, genitourinario, cutáneo y de otros órganos (Onostre Guerra *et al.*, 2015).

El diagnóstico de LLA incluye: laboratorio (hemograma); mielograma (microscopía convencional, citometría de flujo y estudio citogenético) y estudios de gabinete (radiografía de tórax, de huesos largos, ultrasonido testicular y abdominal, gammagrafía ósea con el radiotrazador tecnecio 99 y resonancia magnética de huesos infiltrados) (Onostre Guerra *et al.*, 2015).

Los estudios genómicos cambiaron la forma en que se puede interpretar la categorización científica de la LLA, y estos avances impulsaron una representación del genoma (conjunto completo de ADN en un organismo) y el transcriptoma (conjunto de moléculas de ARN mensajero y de ARN no codificante presentes en una célula o tejido) en la administración clínica de

la LLA para trabajar con apuestas más precisas y un tratamiento específico (Wang *et al.*, 2019). La eficaz inmunoterapia celular o humoral se ha demostrado con el éxito de la terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos en el tratamiento de la enfermedad avanzada (Inaba, H. & Mullighan C. G., 2020).

Los estudios epidemiológicos y de modelización apoyan una doble función para las infecciones comunes, determinando a la LLA infantil como un cáncer prevenible (Greaves, 2018).

La LLA es una patología con probabilidades altas de curación, lo que depende del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado. Según la etapa en que se produzca la proliferación clonal descontrolada de leucocitos inmaduros, se originan los diferentes fenotipos de LLA relacionados con la clínica y la respuesta al tratamiento (Campbell B. *et al.*, 1999).

En el pasado, la LLA era intratable, pero actualmente la probabilidad de supervivencia es tan alta como un 80-90% de los casos. El tratamiento está basado en las características biológicas de las células leucémicas, teniendo en cuenta la edad, el recuento de leucocitos y la translocación. Generalmente consiste en una terapia de inducción con quimioterápicos esteroides, vincristina y asparaginasa con o sin antraciclina, seguida de una consolidación multiagente que incluye dosis altas de metotrexato y terapia de reinducción (Kato & Manabe, 2018).

Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

En la LMA el crecimiento anormal es de otro tipo de glóbulos blancos llamados mieloblastos y monoblastos. No es tan frecuente como la LLA, sólo el 15-25% de los casos de leucemia infantil, pero es responsable del 20-30% de las muertes por esta neoplasia pediátrica. Aunque existen asociaciones entre factores ambientales o del huésped, la mayoría de los diagnósticos de LMA en niños son esporádicos (Seth & Singh, 2015).

La LMA es una enfermedad heterogénea cuyos resultados dependen de varios factores, como la edad del paciente, el cariotipo (conjunto de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie), el estado nutricional y las afecciones comórbidas (Shipley & Butera, 2009).

La aparición de LMA aumenta con la edad. Las transformaciones positivas son más generalizadas en los niños, pero los perfiles aumentan relativamente en los adolescentes y adultos jóvenes y en la edad adulta posterior (Creutzig *et al.*, 2018).

El tratamiento de la LMA es en 2 fases de quimioterapia: inducción y consolidación (intensificación). En la primera, se administran daunorrubicina (daunomicina) y citarabina (ara-C) por varios días, repitiéndose en 10 o 14 días dependiendo de la intensidad. Algunos niños pueden recibir gemtuzumab ozogamicin en esta fase, hasta que la médula ósea no muestra células leucémicas, después de 2 o 3 ciclos de tratamiento. Después de la inducción, el 85-90% de los pacientes están en

remisión, no hay signos de leucemia en las pruebas de laboratorio, lo que no significa la curación. En la consolidación (intensificación), se destruyen las células remanentes con un tratamiento intensivo. Para algunos niños, en remisión y con factores pronósticos adversos, se recomienda el trasplante de células madre (de hermano/a donante). Cuando no hay donante compatible, se administran citarabina (ara-C) en dosis altas (antineoplásico e inmunomodulador, análogo de la pirimidina que inhibe la síntesis de ADN) y daunorrubicina por varios meses (antineoplásico e inmunomodulador, de efectos citotóxicos/antiproliferativos, que inhibe la síntesis de ADN y ARN dependiente de ADN por formación de un complejo con el ADN). Si en la inducción se administró el gemtuzumab ozogamicin (antineoplásico e inmunomodulador, anticuerpo anti-CD33 que ayuda a unir la porción de anticuerpos a las células objetivo, permitiendo ingresar y dañar el ADN de la célula cancerosa y eliminarla), también se indica una dosis en esta fase (American Cancer Society ACS, 2023).

Leucemia linfocítica crónica (LLC)

La LLC representa entre el 25-30% de los casos. El término "crónica" se debe al concepto de que esta leucemia generalmente progresa más lentamente que otros tipos. El término "linfocítico" se debe al hecho de las células afectadas por la enfermedad, un grupo de glóbulos blancos llamados linfocitos (Cueva Huaman, 2019).

La LLC se caracteriza por una mayor producción de linfocitos B maduros pero disfuncionales. La LLC/SLL (small lymphocytic leukemia) se define como una enfermedad linfoproliferativa monoclonal caracterizada por la

proliferación y acumulación de linfocitos de células B morfológicamente maduros, pero inmunológicamente disfuncionales (Mukkamalla *et al.*, 2023).

Desde el año 2010, el manejo de la LLC se ha vuelto más efectivo, pero más desafiante que nunca. La importante mejora en el tratamiento de la LLC puede atribuirse a la disponibilidad de nuevas terapéuticas, principalmente el desarrollo de nuevas terapias como ibrutinib, idelalisib, duvelisib (medicamentos inhibidores de la quinasa que ayudan a detener la propagación de las células cancerosas) y venetoclax (inhibidor de la proteína 2 del linfoma de células B, BCL-2, que ayuda a matar las células del cáncer). Actualmente existen pruebas nuevas (genéticas como inmunoterapia, biomarcadores, terapia dirigida, hormonal y el trasplante de células madre; y otras como la terapia fotodinámica y de hipertermia) que definen de manera más confiable a los pacientes de alto riesgo, y los planes de tratamiento se pueden adaptar consecuentemente (Sharma & Rai, 2019).

Leucemia mieloide crónica (LMC)

La LMC es rara en niños y representa menos del 15% de todos los casos de leucemia mieloide. Su incidencia aumenta con la edad, llegando a 1,2 casos por millón al año en adolescentes (Hijiya *et al.*, 2019).

Se caracteriza por una translocación genética equilibrada, t (9;22) (q34; q11.2), que implica una fusión del gen Abelson (ABL1) del cromosoma 9q34 con el gen de la unión de clúster de punto de ruptura (BCR) en el cromosoma

22q11.2. Este reordenamiento se conoce como el cromosoma Filadelfia. La consecuencia molecular de esta translocación es la generación de un oncogén de fusión BCR-ABL1, que a su vez se traduce en una oncoproteína BCR-ABL. El trasplante de células madre hematopoyéticas (TCM) es la única cura comprobada para la LMC (Jabbour & Kantarjian, 2020).

Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)

La LMMJ es una rara enfermedad que abarca del 2 al 3% de las leucemias pediátricas, afectando a lactantes y niños menores de 2 años (Siddiqui *et al.*, 2008).

Los signos son consecuencia de la infiltración de células monocíticas malignas en órganos no hematopoyéticos, como pulmones e intestino (Koike *et al.*, 2008).

La actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ubica a la LMMJ en el grupo de las neoplasias mieloproliferativas/MDS (síndromes mielodisplásicos) (Swerdlow *et al.*, 2008).

El diagnóstico diferencial de esta patología es con la leucemia mieloide crónica, la mononucleosis infecciosa y el síndrome hemagofagocítico (Tefferi *et al.*, 2007).

La LMMJ es una neoplasia infantil poco común con trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos. Los pacientes pediátricos afectados presentan severa esplenomegalia y hepatomegalia además de linfadenopatías, palidez y erupción cutánea variables. En la sangre periférica son

características la leucocitosis, monocitosis absoluta y displásica, anemia y trombocitopenia. A nivel de la médula ósea encontramos una hiper celularidad a causa de una proliferación mielomonocítica, displasia leve y megacariocitos reducidos. El signo que diferencia a este tipo de leucemia de otras, es la hipersensibilidad de los progenitores de la médula ósea al factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) in vitro. Esta proliferación anormal es debida a una transducción aberrante de señales que resulta de mutaciones en componentes de la vía de señalización RAS. Actualmente el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCM) es la única cura que existe pero con un alto porcentaje de recaídas, posterior al mismo (Proytcheva, 2011).

1.4 Epidemiología de la leucemia en niños y adolescentes.

La leucemia es el cáncer más común en niños y adolescentes en el mundo. Aproximadamente el 30% de los cánceres infantiles son leucemia y, en este grupo, la LLA es la más común (Brown *et al.*, 2020).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año se diagnostican más de 400.000 casos nuevos de cáncer en niños menores de 15 años en todo el mundo, de los cuales el 25% son leucemia. La incidencia varía según la región mundial, siendo mayor en América Latina, Europa del Este y algunos países de Asia (Boedeker *et al.*, 2020).

La leucemia es más frecuente en niños que en niñas, en una proporción de 1.3:1. También, su tasa de incidencia en niños disminuye a medida que aumenta la edad, y es más común en menores de 5 años. Además,

disminuye en los adolescentes, sin dejar de ser significativa (Zhao *et al.*, 2018a).

Respecto a la raza y a la etnia, según un estudio realizado en EE.UU. se observó una mayor incidencia en niños blancos que en niños de raza negra (Zhao *et al.*, 2018b).

La leucemia es una enfermedad causal de muerte en un rango que oscila entre 5 a 15 años, representando el 35-40% de todos los casos de enfermedad a esta edad (Ducasse *et al.*, 2014).

La tasa de supervivencia aumentó significativamente en las últimas décadas por los avances en el diagnóstico y tratamiento. Según la Sociedad Americana del Cáncer, la supervivencia a 5 años para niños con leucemia aumentó de un 5% en la década de 1960 al 90% actualmente (Kato & Manabe, 2018).

1.5 Diagnóstico de leucemia.

El diagnóstico y el tratamiento tempranos son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes con leucemia (Chennamadhavuni *et al.*, 2023).

Según la Sociedad Americana Contra el Cáncer (ACS) el diagnóstico de LLA debe explorarse al inicio, con una evaluación de laboratorio que consiste en un CBC (conteo o recuento sanguíneo completo, que analiza glóbulos rojos, blancos y plaquetas), electrolitos, paneo renal y nivel de LDH (lactato deshidrogenasa). Además, se pueden obtener imágenes como una

radiografía de tórax para detectar síntomas de dificultad para respirar. También se puede hacer una tomografía computarizada del abdomen y la pelvis si la plenitud abdominal, la sensibilidad o la masa abdominal son síntomas (American Cancer Society, 2023).

Según la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) 2018, ante la sospecha de leucemia aguda los síntomas no son específicos y la duración de los mismos es de días a meses. Con mayor frecuencia se presenta fiebre, palidez, sangrado de la piel (petequias y hematomas) y mucosas.

Entre la diversa sintomatología se describen (Sociedad Argentina de Pediatría SAP, 2018).

- Síntomas generales: fiebre, malestar, astenia.
- Manifestaciones hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia.
- Manifestaciones óseas y articulares: dolor, aumento de volumen de las articulaciones.
- Manifestaciones del sistema nervioso central: presión intracraneal elevada, convulsiones.
- Manifestaciones del sistema linfático: linfadenopatías.
- Manifestaciones gastrointestinales: esplenomegalia, hepatomegalia.
- Manifestaciones oculares: hemorragia retiniana, parálisis motora.
- Manifestaciones respiratorias: dolor torácico, tos, dificultad respiratoria.
- Manifestaciones testiculares: aumento de volumen testicular.

Ante estos síntomas se indicarán exámenes complementarios iniciales como (Sociedad Argentina de Pediatría SAP, 2018).

Hemograma completo (leucocitos, glóbulos rojos y plaquetas disminuidos, normales o elevados en búsqueda de células inmaduras anormales llamadas blastos).

Estudios de coagulación (alargamiento del tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada, disminución del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación de la fibrina).

Estudios bioquímicos (pruebas de función hepática y renal alteradas, elevación de la enzima láctico deshidrogenasa, hipo e hipercalcemia, hiperuricemia, hiperfosfatemia).

Telerradiografía de tórax (ensanchamiento o adenopatías mediastinales, lesiones blásticas).

Ecografía (hepatoesplenomegalia, alteraciones en la ecogenicidad renal, aumento de volumen testicular).

1.6 Pronóstico de leucemia.

En niños con LLA o LMA existen factores pronósticos que ayudan al médico a decidir la intensidad del tratamiento. A los pacientes pediátricos con LLA se les asigna un grupo de riesgo (bajo, estándar, alto o muy alto) y entre los factores pronósticos sólo algunos se usan para determinar el grupo de riesgo al que pertenece el niño (FUNDALEU, 2023).

Los factores pronósticos para niños con LLA son (American Cancer Society ACS, 2023).

- 1) Edad al momento del diagnóstico.
- 2) Recuento inicial de glóbulos blancos.
- 3) Subtipo de LLA.
- 4) Incidencia según el sexo
- 5) Número de cromosomas en las células de la leucemia (ploidía).
- 6) Cambios cromosómicos (translocaciones).
- 7) Respuesta al tratamiento inicial.

Los factores pronósticos para niños con LMA son (American Cancer Society ACS, 2023)

- 1) Recuento inicial de glóbulos blancos.
- 2) Síndrome de Down.
- 3) Subtipos de LMA.
- 4) Cambios cromosómicos o genéticos.
- 5) Síndrome mielodisplásico o LMA secundaria.
- 6) Respuesta al tratamiento inicial.

Para los investigadores Pui *et al.*, 2011 los tratamientos actuales han brindado una supervivencia libre de enfermedad de 5 años.

El análisis de todo el genoma de alta resolución proporcionó nuevos conocimientos sobre la leucemogénesis e identificó muchos subtipos nuevos de leucemia (Ducasse *et al.*, 2014).

Aun tratándose de una grave enfermedad, su diagnóstico y tratamiento fueron avanzando mucho mejorando las tasas de supervivencia (Idrovo Chiriboga *et al.*, 2021).

CAPITULO II: ABORDAJE ODONTOLÓGICO DEL NIÑO CON LEUCEMIA

El abordaje odontológico del niño con leucemia debe iniciarse antes de comenzar con el tratamiento específico del cáncer y debe considerar que los medicamentos citotóxicos pueden afectar los tejidos con elevada actividad mitótica, como los de la cavidad oral (Tiol-Carrillo & Enzaldo-de la Cruz, 2017).

El proceso de evaluación puede variar según el estado de salud del niño, la etapa del tratamiento y las necesidades individuales. El odontólogo y el equipo médico deben trabajar en conjunto para garantizar una atención dentaria completa y adecuada en el proceso de tratamiento del cáncer (Azuero Palta, 2011).

Previo a cualquier tratamiento odontológico, se debe realizar una evaluación completa del paciente y su historial de salud. El odontólogo debe dialogar con el oncólogo para tener información sobre el estadio de la leucemia, el tratamiento en curso, los medicamentos usados y las pautas específicas a seguir (Blackburn *et al.*, 2019).

La salud bucal del niño con leucemia debe ser valorada en forma integral y minuciosa, teniendo como objetivo detectar patologías dentarias o enfermedades orales que puedan afectar su salud general (Azuero Palta, 2011).

2.1 Manifestaciones orales del paciente pediátrico con leucemia.

Según Acosta de Camargo y colaboradores (2015), las manifestaciones orales más frecuentes en pacientes pediátricos con leucemia son: sangrado de las mucosas, ulceraciones, petequias, infecciones orales e hiperplasia gingival. Por ello, la atención temprana del estomatólogo puede mejorar notablemente el pronóstico de la salud bucal de los pacientes enfermos (Acosta de Camargo *et al.*, 2015).

Años más tarde, Araujo y colaboradores (2018) ampliaron la clasificación, describiendo las manifestaciones orales más frecuentes como:

- Soluciones de continuidad de la mucosa bucal.
- Dolor y malestar.
- Infecciones orales recurrentes.
- Gingivitis.
- Xerostomía.
- Alteraciones del esmalte dental.
- Alteraciones en el desarrollo y en la erupción dentaria.
- Alteraciones en la forma y el tamaño dentario.

Soluciones de continuidad de la mucosa bucal:

Pueden ser erosiones, úlceras o ulceraciones, que se presentan como lesiones abiertas (solución de continuidad), de diferentes tamaños, formas y son dolorosas. Las erosiones son pérdidas de sustancia superficiales y agudas, sólo afectan al epitelio sin involucrar el tejido conectivo y comúnmente no dejan cicatriz. Las úlceras son pérdidas de sustancia de

extensión similar a las ulceraciones, de evolución crónica, no tienden a curar y en ellas deben examinarse cuidadosamente los bordes, la base y los contornos. Las ulceraciones son pérdidas de sustancia originadas en la destrucción del epitelio y el corion, deprimidas de tamaño, forma y profundidad variables que dejan como secuela una cicatriz y tienen una evolución aguda o subaguda. La ubicación puede ser en encía, cara ventral de lengua, mucosas yugales o paladar (Araujo *et al.*, 2018).

Las ulceraciones orales son lesiones en las mucosas que pueden dificultar la alimentación e higiene oral. Así, los niños con leucemia pueden presentar, úlceras en la boca a causa de la quimio y radioterapia (Mojica Lobo & Moreno Peña, 2021).

Estas lesiones bucales representan la puerta de entrada para diferentes microorganismos que aprovechan la pérdida epitelial causada por la mucositis entre otros factores. La etiología es variada, incluyendo neutropenia, citotoxicidad a las drogas, infecciones fúngicas, bacterianas y virales, lesiones aftosas o eritema multiforme. Estas ulceraciones pueden ser múltiples, de tamaño entre 5 a 10 mm, dolorosas, con presencia de un halo inflamatorio, bordes irregulares y fondo de exudado fibrinoso. Y con frecuencia existe una asociación con la presencia del virus herpes simple (VHS), que puede reactivarse debido al inmunocompromiso del paciente a diferencia de las úlceras ocasionadas por el efecto citotóxico de la quimio o radioterapia (Sepúlveda *et al.*, 2005).

Dolor y malestar:

La presencia de erosiones y ulceraciones en la mucosa bucal causa marcado dolor y malestar en el paciente lo que puede dificultar la alimentación, el habla y la higiene oral adecuada (Luque Ramírez, 2017).

El dolor es una experiencia subjetiva que puede presentarse en varias afecciones y enfermedades de la cavidad oral, incluyendo la mucositis, inflamación y ulceración de la mucosa bucal, que puede ser causada por la quimioterapia o radioterapia en el tratamiento del cáncer, el uso de ciertos medicamentos o por infecciones (López Castaño, 2016).

Debido al dolor y la sensibilidad en la mucosa bucal, los pacientes pediátricos con leucemia y mucositis pueden tener dificultad para comer y beber. Esto puede llevar a la pérdida de apetito, desnutrición y deshidratación (Luque Ramírez, 2017).

Con el desarrollo de la mucositis se experimenta dolor en la boca. Este dolor oral es variable en intensidad y puede afectar encías, labios, lengua, paladar o parte interna de las mejillas. Puede ser agudo, punzante o quemante e interferir con la capacidad de comer, beber, hablar e incluso tener una buena higiene bucal (Barilaro, 2014).

En cuanto al tratamiento del dolor, el odontólogo puede indicar medidas como la aplicación de anestésicos tópicos y analgésicos para su alivio (Bennett, 2016). También enjuagues bucales, cambios en la dieta y otras medidas específicas según la causa subyacente del dolor (Rocha-Buevas & Jojoa Pumalpa, 2011).

Infecciones orales recurrentes:

Son infecciones por hongos (candidiasis oral), infecciones bacterianas (gingivitis necrotizante aguda) e infecciones virales (herpes labial) (Araujo *et al.*, 2018).

Las ulceraciones y erosiones en la mucosa bucal incrementan el riesgo de infecciones secundarias oportunistas. Debido a que la barrera protectora de la mucosa se ve comprometida, lo que facilita la entrada de bacterias y otros microorganismos patógenos en la cavidad oral como la *Cándida* (Luque Ramírez, 2017).

Las infecciones bucales provocadas por bacterias, hongos o virus, pueden producir dolor oral, como la candidiasis (infección por hongos) o el herpes labial (infección viral) (Rocha-Buelvas & Jojoa Pumalpa, 2011).

Las infecciones orales se presentan en niños con leucemia debido a que pueden tener su sistema inmunológico debilitado por la terapia del cáncer, lo que aumenta el riesgo de padecer algunas como la candidiasis oral aguda, una infección por hongos que puede dejar pseudomembranas blanco amarillentas de fácil remoción y lecho sangrante, o rojas cuando hay atrofia, en la boca y en la lengua (García Medina, 2010).

Existe una diversidad de especies del hongo *Cándida* en la cavidad bucal de pacientes oncológicos, como colonizantes únicos o combinados. Éstos forman parte de la flora oral normal, pero por la inmunidad disminuida del huésped, la microbiota disbiótica, el cambio de pH y/o de nutrientes se vuelven patógenos causando desde infecciones leves de la mucosa hasta

enfermedades sistémicas. La especie más frecuente en la candidiasis oral es la *Cándida albicans* en un 80%, que coloniza la cavidad bucal sola o en combinación con otras especies como *Cándida tropicalis*, *Cándida krusei* y *Cándida dubliniensis*. En relación al tipo de cáncer y las formas clínicas de candidiasis oral, la candidiasis atrófica crónica se ubica con mayor frecuencia en el tercio medio y posterior de la lengua en pacientes con leucemias y linfomas, seguida de la candidiasis pseudomembranosa (en forma de placas en la lengua), candidiasis eritematosa (dorso de la lengua) y queilitis angular (en comisuras labiales) (Sánchez-Molina *et al.*, 2023).

En relación al abordaje en pacientes con leucemia, cabe mencionar la importancia del control de las infecciones, para esto resulta fundamental garantizar una buena higiene oral ya que el sistema inmunológico puede estar afectado por la enfermedad. Así, el odontólogo puede recomendar el uso de enjuagues bucales, hilo dental, cepillado y tratamiento de infecciones bucales si es necesario (Coll *et al.*, 2020).

Gingivitis:

La inflamación de las encías o gingivitis, puede ser común en pacientes pediátricos con leucemia, manifestándose con enrojecimiento, sensibilidad y sangrado de las mismas (Araujo *et al.*, 2018).

La gingivitis es la inflamación de las encías por acumulación de placa bacteriana que puede provocar enrojecimiento y dolor (Rocha-Buelvas & Jojoa Pumalpa, 2011).

La quimio y radioterapia pueden ocasionar inflamación de las encías y provocar que sangren fácilmente, lo que dificulta la higiene oral y aumenta el riesgo de caries y enfermedades gingivales (Arancibia Córdova, 2016).

El sangrado de las encías se produce durante el cepillado o al trabajar sobre los tejidos gingivales. Esto puede ser a causa de la disminución de las plaquetas o de la alteración de la coagulación sanguínea debido a la enfermedad o el tratamiento (Araujo *et al.*, 2018).

Los niños con leucemia pueden presentar bajos recuentos de células sanguíneas, esto los hace más susceptibles a infecciones y a un sangrado excesivo. Así, el odontólogo debe tener precauciones al realizar procedimientos invasivos y tomar medidas para disminuir el riesgo de infecciones, como el uso de técnicas antisépticas y de antibióticos profilácticos si fuese necesario (Blackburn *et al.*, 2019).

Respecto a los síntomas causados por recuentos bajos de células sanguíneas (escasez de glóbulos blancos normales o leucopenia), la gingivitis es una complicación en oncología pediátrica, en pacientes neutropénicos con cáncer, cuya terapia con agentes citostáticos tiene efectos en las células normales de proliferación rápida, especialmente las que se originan en la médula ósea ocasionando periodos neutropénicos. Los neutrófilos son la primera línea de defensa del individuo y responsables de la respuesta inflamatoria aguda, su disminución incrementa el riesgo de infecciones, predisponiendo a la escasa o nula reacción inflamatoria que acompaña a la infección de los individuos inmunocompetentes. Un valor

promedio de neutrófilos (mayor o menor a 1500/mm³), observado en la fase de neutropenia de 924/mm³, se considera una neutropenia moderada; valores inferiores se asocian al sangrado de encías y por encima de 1500/mm³ hay mejoría de los síntomas (Zambrano *et al.*, 2002). Las plaquetas contribuyen a detener el sangrado, su disminución o trombocitopenia puede causar también sangrado de encías (American Cancer Society ACS, 2023).

Xerostomía:

La xerostomía (síntoma o sensación de boca seca), puede presentarse en algunos niños con leucemia debido a la disminución de la producción de saliva o hiposialia (Rocha-Buelvas & Jojoa Pumalpa, 2011).

Esta condición puede dificultar la deglución, el habla e incrementar el riesgo de caries dental y enfermedad periodontal (Araujo *et al.*, 2018).

La xerostomía en pacientes irradiados por cáncer en cabeza y cuello es consecuencia de la pérdida de las tasas de flujo salival (hiposialia), después de la inflamación que se produce en las glándulas salivales incluidas en el campo irradiado, ya que son sensibles a la radioterapia respondiendo a dosis bajas de radiación, aunque sus efectos a dichas dosis son reversibles. Todo esto se origina por un compromiso vascular que afecta los pequeños vasos que rodean las unidades funcionales salivales. Así, se produce atrofia y necrosis de las células acinares y ductales con modificaciones en el tejido conectivo. La proporción de pérdida del flujo, se relaciona a la cantidad de tejido salival incluido en el campo afectado y a la dosis administrada.

Comúnmente las glándulas serosas se afectan más que las mucosas, volviéndose la saliva viscosa (Silvestre-Donat & Puente Sandoval, 2008).

Alteraciones del esmalte dental:

Algunos niños con leucemia pueden tener alteraciones en la formación del esmalte dentario, mientras cursan la enfermedad y el tratamiento. Esto se traduce en dientes opacos, con manchas o áreas de decoloración, aumentando el riesgo de caries dental (Araujo *et al.*, 2018).

La hipoplasia adamantina se caracteriza por un desarrollo insuficiente o defectuoso del esmalte dental. Puede observarse como áreas de esmalte fino, irregularidades en la superficie dentaria o una apariencia opaca. Esto puede aumentar la susceptibilidad a la caries y la sensibilidad dental (Sociedad Argentina de Hematología, SAH 2013).

Estas alteraciones tardías (después del tratamiento), se producen por el cese de la división celular impuesta por la quimio y radioterapia en la fase de crecimiento infantil. Los efectos son más intensos cuanto menor es la edad inicial de la terapia antineoplásica, si se asocian la quimio con radioterapia o del régimen de quimioterapia aplicado (dos Santos Oliveira *et al.*, 2007).

Alteraciones en el desarrollo y en la erupción dentaria:

Algunos niños con leucemia pueden presentar retraso en la erupción de dientes permanentes por los efectos del tratamiento en el desarrollo dentario, como la administración de azatioprina en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, médula ósea o células madre. Esto

puede resultar en una alteración de la cronología eruptiva y la necesidad de un seguimiento dentario, ya que la quimioterapia interfiere con el ciclo celular y el metabolismo intracelular pudiendo causar un retardo en el desarrollo dentario, por alteraciones en la actividad de los odontoblastos en fases susceptibles (Araujo *et al.*, 2018).

El tratamiento de la LLA puede afectar el desarrollo y erupción de dientes permanentes, así los niños tratados, pueden tener retraso eruptivo de los mismos y afectada la normal cronología dentaria requiriendo un seguimiento por parte del odontólogo (Sociedad Argentina de Hematología, SAH 2013).

El crecimiento y desarrollo dentario y la erupción de dientes permanentes pueden verse alterados por la quimio y radioterapia. Así mismo, ciertos medicamentos utilizados pueden afectar el esmalte dental y aumentar el riesgo de caries (Fitzpatrick *et al.*, 2019).

Alteraciones en la forma y el tamaño dentario:

Las anomalías dentarias en niños tratados con LLA pueden traducirse en retraso en el crecimiento de la raíz, microdoncia, oligodoncia, odontosis (cámara pulpar agrandada) o retención excesiva de dientes temporarios. El examen bucodental al momento del diagnóstico y posteriormente ayuda a tomar medidas preventivas adecuadas (Kaste *et al.*, 1997).

La terapia antineoplásica para LLA interfirió en la formación dentaria y el desarrollo radicular de los dientes (Vasconcelos *et al.*, 2009).

Algunos niños tratados con LLA pueden presentar alteraciones en la forma y el tamaño dentario. Esto puede visibilizarse como dientes pequeños (microdoncia) o dientes con forma anormal, que pueden afectar la estética y la función masticatoria. Los dientes conoides tienen una forma cónica y puntiaguda, afectando la estética de la sonrisa (Sociedad Argentina de Hematología, SAH 2013).

La maloclusión dentaria es la incorrecta alineación de los dientes superiores e inferiores que puede provocar alteraciones de la mordida y dificultades en la función masticatoria. Los niños tratados con LLA pueden presentar éstas maloclusiones por variaciones en el desarrollo de dientes y maxilares (Sociedad Argentina de Hematología, SAH 2013).

Las anomalías dentarias pueden variar en cada paciente y dependerán del tipo de tratamiento recibido, la duración y dosis de los medicamentos utilizados y otros factores individuales. Es fundamental que los niños tratados con LLA sean evaluados regularmente por un odontopediatra para detectar, abordar cualquier anomalía y brindar un tratamiento correcto y oportuno (Sociedad Argentina de Hematología, SAH 2013).

Es importante recalcar, que el diagnóstico y tratamiento preciso de cualquier afección bucal debe ser realizado por un profesional de la salud oral como un odontólogo o estomatólogo (Rocha-Buelvas & Jojoa Pumalpa, 2011).

2.2 Mucositis.

La mucositis es la inflamación, erosión y/o ulceración de las mucosas de la boca y la garganta, es una complicación frecuente del tratamiento de

quimioterapia en pacientes con leucemia, provocando dolor intenso, dificultad para comer, hablar y aumentando el riesgo de infecciones secundarias (Araujo *et al.*, 2018).

La mucosa bucal se presenta inflamada y enrojecida, afectando áreas como encías, lengua, paladar y mejillas. Esta inflamación puede ser dolorosa y causar molestias al paciente (Luque Ramírez, 2017).

La mucositis representa una de las complicaciones bucales más observadas en pacientes pediátricos con LLA sometidos a tratamiento de quimioterapia. Corresponde a la inflamación de la mucosa bucal, que puede aparecer entre los cuatro y siete días después del inicio de la quimioterapia y afectar el paladar blando, la orofaringe, mucosa bucal y labial, piso de boca y las superficies ventral y lateral de la lengua. Otros cuadros orales que pueden presentarse en pacientes leucémicos son estomatitis, candidiasis, xerostomía, petequias y equimosis (Ribeiro *et al.*, 2017).

La revisión sistemática y metaanálisis, realizada por De Farías Gabriel y colaboradores en el año 2022, tuvo su enfoque en la investigación de los factores causales de la mucositis oral en niños, al representar una complicación aguda del tratamiento del cáncer. Los resultados evidenciaron que la quimioterapia representa un potencial de riesgo causal de mucositis en un 42% de los pacientes. Un 26,3% se relacionan con factores específicos del individuo, en tanto que la misma enfermedad, la microbiota oral, la genética y los biomarcadores constituyeron un 21,5%. Así, la incidencia de mucositis oral osciló del 20% al 80,4%, lo que indicó que es

fundamental para un abordaje individual, temprano y preventivo la identificación de los factores de riesgo (De Farías Gabriel *et al.*, 2022).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), clasifica a la mucositis en 4 grados, según los síntomas clínicos (dolor y estado de la mucosa bucal) y la posibilidad de nutrición oral (alimentación sólida, líquida y ningún tipo de alimentación) (Caballero-Abrica *et al.*, 2020).

Grado 1: mucositis leve; sequedad bucal y enrojecimiento de la mucosa; toma de alimentos sólidos.

Grado 2: mucositis moderada; sequedad bucal; enrojecimiento y ulceraciones en la mucosa bucal; toma de alimentos sólidos.

Grado 3: mucositis grave; sequedad bucal; enrojecimiento y ulceración marcada de la mucosa bucal; toma de alimentos líquidos.

Grado 4: mucositis grave y peligrosa; no es posible la toma de alimentos (nutrición parenteral).

Como se mencionó anteriormente, la mucositis puede provocar inflamación y ulceraciones en la boca. Por ello, el odontólogo debe evaluar y controlar el grado de mucositis antes de cualquier procedimiento dentario. Así puede indicarse el uso de baños bucales especiales, analgésicos tópicos, protectores mucosos, otros tratamientos paliativos, como medicamentos para aliviar el dolor y la inflamación y una buena higiene oral para promover la curación o cicatrización de úlceras y prevenir infecciones (Blackburn *et al.*, 2019).

Garrocho y su equipo de trabajo describieron 11 casos de pacientes con LLA que recibieron metotrexato en la quimioterapia, desarrollando como efecto adverso secundario, mucositis oral, cuadro inflamatorio, ulcerativo y doloroso que causa desnutrición, infecciones oportunistas y retraso en la terapia. La mucositis se presentó en todos los niños después de la quimioterapia y fueron evaluados bucalmente por 14 días. Posterior a ello, se aplicó el protocolo de manejo de la mucositis oral de la Multinational Association of Supportive Care in Cáncer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), siendo la resolución total de la lesión en un tiempo medio de 3,7 días. Así, los odontopediatras son parte importante del equipo de abordaje oncológico para colaborar en el tratamiento, ya que resulta fundamental en el manejo de la mucositis oral controlar la infección y el dolor conservando los buenos hábitos de higiene bucal y el diagnóstico precoz de las lesiones bucales mediante el examen clínico de los pacientes con LLA que reciben quimioterapia con metotrexato (Garrocho-Rangel *et al.*, 2018).

Un ensayo controlado aleatorizado, realizado por Nur Aisiyah Widjaja y colaboradores en el año 2020, investigó el uso de la glutamina por vía oral durante la quimioterapia con metotrexato para la prevención de la mucositis y la reducción de los costos hospitalarios en niños con LLA. Se administraron a 24 niños glutamina oral (400 mg/kg de peso corporal por día) y otros 24 niños con placebo en los días de quimioterapia y por 14 días adicionales. Se clasificó a diario la mucositis oral durante el tratamiento hasta finalizado el mismo, y se compararon los grupos de estudio para el

desarrollo de la mucositis usando la escala de la OMS de valoración de la cavidad oral, denominada OAG (Oral Assessment Guide) diseñada por Eilers. La mucositis oral se presentó en el 4,2% del grupo de glutamina y en el 62,5% del grupo de placebo. Así se relacionó directamente la glutamina a la prevención de la mucositis oral que el placebo (OR 0,026; IC 95%: 0,003-0,228). También, la estadía hospitalaria fue menor en el grupo de glutamina que en el de placebo (8 vs 12 días); ($p= 0,005$) al igual que los costos de internación (Nur Aisiyah Widjaja *et al.*, 2020).

El estudio transversal realizado por Kapoor y colaboradores en el año 2019, evaluó las condiciones de higiene oral y salud gingival junto a la prevalencia de caries dental, mucositis oral y xerostomía entre niños sanos y enfermos. La muestra incluyó 220 niños, 110 con LLA en tratamiento y 110 sanos entre los 3 y 14 años. Se analizó el estado de caries con índices CPOD/ceod (dientes cariados, perdidos y obturados en dentición temporaria y permanente); la higiene bucal con OHI-S (oral hygiene index simplified), que es el índice simplificado de higiene oral, y el índice de placa de Loe y Sillness; la salud gingival con índice gingival modificado; la mucositis oral siguiendo la escala de toxicidad de la OMS y la xerostomía a través de los criterios comunes para efectos adversos, estudiando la sequedad bucal y el pH salival con tiras de papel de pH. Según los resultados informados existe una prevalencia menor de caries, buena higiene oral y gingivitis leve en niños con LLA que en niños sanos, por lo que se concluye que los pacientes pediátricos tratados por LLA que implementan los cuidados buco

dentales gozan de buena salud oral que los niños sanos (Kapoor *et al.*, 2019).

Un estudio realizado por Wysocka-Slowik A. y colaboradores en el año 2021, investigó la frecuencia y gravedad de la mucositis oral en pacientes con LMA posterior al trasplante alogénico de células hematopoyéticas, en relación al acondicionamiento usado antes del mismo, dividiendo en 2 grupos a 80 pacientes con LMA. Se utilizó una escala de 5 puntos recomendada por la OMS para evaluar la intensidad de las lesiones orales inflamatorias, inducidas por quimioterapia como la mucositis. En todos los pacientes se estudió la mucosa bucal, previamente y en dos etapas posteriores al trasplante según el régimen de acondicionamiento que se utilizó. El 66% de los pacientes, en la primera semana después del trasplante, presentaron mucositis oral. En tanto que, el 74% de ellos sufrieron lesiones orales en la segunda semana posterior al trasplante. Así, el porcentaje de pacientes con mucositis fue muy elevado en los que recibieron la terapia de mieloablación (74% de pacientes con MAC: acondicionamiento mieloablativo; y 50% de pacientes con RIC: acondicionamiento de intensidad reducida; en la primera semana) y (83% de pacientes con MAC y 53% de pacientes con RIC; en la segunda). Se concluyó entonces que después del trasplante la mucositis fue más severa en pacientes con MAC que con RIC. Y que los pacientes con LMA que recibieron alo-HSCT presentaron mucositis como una complicación importante del trasplante, siendo más frecuente y grave después de la terapia de mieloablación (Wysocka-Slowik A. *et al.*, 2021).

2.3 Tratamiento de las manifestaciones bucales de la leucemia.

La terapia antineoplásica para la LLA es un enfoque integral de tratamiento que busca eliminar las células cancerosas y conseguir la remisión de la enfermedad. Se lleva a cabo en diferentes fases:

1. Inducción: su objetivo es reducir la carga de células cancerosas en la médula ósea y lograr la remisión completa. Para ello se administran combinaciones de medicamentos quimioterapéuticos en dosis altas para destruir las células leucémicas. Esta fase puede ser intensiva y requerir hospitalización (González Martínez, 2020).

2. Consolidación: el principal objetivo de esta fase es eliminar cualquier célula leucémica restante y prevenir la recaída. Se pueden utilizar diferentes regímenes de quimioterapia, frecuentemente con diferentes medicamentos o dosis modificadas (Vasconcelos *et al.*, 2009).

3. Mantenimiento: Algunos pacientes pueden requerir una terapia de mantenimiento a largo plazo para prevenir la recaída. En esta fase se administran medicamentos en dosis más bajas y se realizan visitas de seguimiento regulares para controlar la respuesta al tratamiento y evaluar cualquier signo de recaída (Vasconcelos *et al.*, 2009).

4. Tratamientos adicionales: En algunos casos, se puede recurrir a otras líneas terapéuticas además de la quimioterapia. Entre ellas, el trasplante de médula ósea o terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales que se enfocan en ciertas características de las células leucémicas (Vasconcelos *et al.*, 2009).

Los pacientes pediátricos con LLA desarrollan manifestaciones bucales por la propia enfermedad y por los efectos secundarios de la quimioterapia. En relación a la prevalencia de estas patologías orales en niños con leucemia, con tratamiento de quimioterapia y en sus diferentes fases (inducción, consolidación, intensificación, mantenimiento y vigilancia) se observó mucositis (98%), úlceras (90%), gingivitis (86%) y candidiasis (78%). La inducción se asoció en orden de importancia con la presencia de mucositis, candidiasis, gingivitis y úlceras, representando así la etapa de mayor frecuencia y severidad de complicaciones bucodentales, alterando la alimentación y la salud integral de los niños (Juárez- López *et al.*, 2018).

Para asegurar su bienestar y calidad de vida, el odontólogo deberá informarse sobre el diagnóstico y tratamiento del paciente, debido al impacto en la salud oral y adaptarse en consecuencia (Arief *et al.*, 2020).

El tratamiento odontológico en niños con leucemia debe ser personalizado y adaptado a las necesidades específicas. La comunicación y colaboración estrecha es esencial para asegurar una atención integral y segura, teniendo en cuenta las condiciones médicas y las restricciones asociadas con el tratamiento del cáncer (Cruz Palma, 2017).

Etapas de abordaje del paciente pediátrico con leucemia.

El abordaje odontológico implica varios períodos cruciales para garantizar una atención adecuada y segura. Se describen a continuación, las etapas típicas del mismo (Molina Nanjari, 2020).

1) Evaluación inicial:

Se realiza una evaluación completa de la salud bucal del niño antes de comenzar el tratamiento del cáncer. Se examinan dientes, encías y tejidos orales en busca de problemas dentarios existentes, como caries o infecciones. Además, se recopila información sobre la historia dental del paciente y se establece una línea de base para el posterior seguimiento (Molina Nanjari, 2020).

También se realizan radiografías y otros estudios complementarios para la detección de afecciones bucales que puedan afectar la salud general del niño con leucemia (Mojica Lobo & Moreno Peña, 2021).

Oncólogos y odontopediatras intervienen en la evaluación inicial del niño con leucemia, examinando su salud bucal e identificando posibles problemas o riesgos. Así, se logra una visión integral de la situación y una total comprensión de las necesidades del paciente (Giannoni, 2023).

2) Tratamiento de problemas dentarios existentes:

Si se identifican problemas dentarios en la evaluación inicial, se procede al tratamiento requerido. Esto puede incluir terapia básica, obturaciones, tratamientos de conducto o extracciones dentarias, dependiendo de la gravedad de los mismos. El objetivo es el abordaje de cualquier enfermedad bucal presente antes del inicio del tratamiento (Molina Nanjari, 2020).

Si se detectan caries, infecciones u otras afecciones bucales en la evaluación inicial se realiza el tratamiento necesario. Procedimientos como obturaciones de caries, endodoncias, extracciones de elementos afectados

o infectados y la prescripción de medicamentos para controlar infecciones o aliviar molestias (Mojica Lobo & Moreno Peña, 2021)

El médico y el odontólogo deben tener una comunicación fluida y permanente para intercambiar información sobre el estado de salud del niño, el tratamiento oncológico que está recibiendo y cualquier impacto que esto pueda tener en su salud oral, lo que se traduce en una planificación eficaz del tratamiento odontológico (Giannoni, 2023).

3) Educación y consejos de higiene oral:

Se brinda educación y consejos específicos sobre la higiene oral durante el tratamiento del cáncer, además de un completo asesoramiento dietético. Se enseña al niño y a sus padres adecuadas técnicas de cepillado, uso de hilo dental y el cuidado de la boca en general. También se informa la importancia de mantener una buena salud bucal en el tratamiento y se les proporcionan pautas personalizadas según las necesidades (Molina Nanjari, 2020).

Por la susceptibilidad de los niños con leucemia a las infecciones, se deben tomar precauciones adicionales para prevenir la propagación de bacterias en los procedimientos dentarios, como el uso de barreras de protección, esterilización del instrumental y la utilización de enjuagues antimicrobianos antes y después de los procedimientos (Mojica Lobo & Moreno Peña, 2021).

Los profesionales de la salud a cargo trabajan conjuntamente determinando un plan de tratamiento seguro y adecuado para el niño. Esto implica tener

en cuenta las restricciones y precauciones asociadas al tratamiento oncológico y los objetivos de salud oral a corto y largo plazo (Giannoni, 2023)

4) Manejo de la sequedad bucal:

La quimioterapia y radioterapia pueden provocar sequedad bucal como efecto secundario. Aquí se aborda el problema y se recomiendan productos o estrategias para aliviar los síntomas y mantener una buena hidratación oral. Lo que puede incluir el uso de enjuagues bucales hidratantes, sustitutos de saliva o métodos para estimular la producción natural de saliva (caramelos blandos o chicles sin azúcar), algunos con xilitol para ayudar a prevenir la aparición de caries (Molina Nanjari, 2020).

El odontólogo debe comunicarse con el equipo médico que está tratando al niño con leucemia. Es relevante compartir información sobre el estado de salud oral del paciente, los tratamientos médicos recibidos o que está recibiendo, y cualquier restricción o precaución específica que deba ser tomada en cuenta en el tratamiento odontológico (Mojica Lobo & Moreno Peña, 2021).

Algunos tratamientos oncológicos tienen efectos secundarios en la boca, como la mucositis (inflamación de las mucosas), xerostomía (sensación de boca seca) o hiposialia (sequedad bucal) aumentando el riesgo de infecciones. Por ello, se debe brindar alivio y cuidados específicos para proteger la salud oral del paciente (Giannoni, 2023).

5) Monitoreo y mantenimiento regular:

Durante el tratamiento del cáncer, se programan visitas al odontólogo en forma regular para controlar la salud bucal del niño, que permiten detectar y tratar problemas en forma temprana y ajustar el plan de atención odontológico según las necesidades. El monitoreo continuo es fundamental para mantener la salud oral a lo largo del tratamiento (Molina Nanjari, 2020).

Es importante brindar cuidados preventivos como limpiezas dentales, aplicación de fluoruros, sellantes y reeducar sobre la higiene oral adecuada (Mojica Lobo & Moreno Peña, 2021)

Se brindan pautas y recomendaciones de higiene oral, prevención de complicaciones y cuidados a seguir en el hogar. Además, se programan visitas regulares de seguimiento para controlar el estado de salud bucal del paciente y ajustar el tratamiento según las necesidades que pudieran surgir (Giannoni, 2023).

2.3.1 Precauciones en el tratamiento dentario del paciente pediátrico con leucemia.

Las precauciones especiales en el tratamiento dentario del niño con leucemia tienen el objetivo de proteger la salud general y oral del paciente, minimizar el riesgo de infecciones y brindar una atención segura y adecuada. Es fundamental que el odontólogo esté actualizado sobre pautas y recomendaciones médicas específicas para garantizar la atención óptima del paciente (Cea, 2021).

Se deben evitar los procedimientos dentarios invasivos como extracciones y endodoncias durante el tratamiento del cáncer por el riesgo de infecciones asociadas a la disminución de las defensas del sistema inmunológico. Pueden tenerse en cuenta otras alternativas más seguras y menos invasivas, como la aplicación de sellantes y fluoruros para la prevención de la caries dental (Dalli *et al.*, 2012).

En caso de requerir el paciente tratamiento dentario, como la exodoncia de dientes afectados o cariados, el odontólogo deberá coordinar con el equipo médico para decidir el momento adecuado para realizarlo, teniendo en cuenta el estado general del paciente y su respuesta al tratamiento contra la leucemia (Blackburn *et al.*, 2019).

La profilaxis antimicrobiana tiene como objetivo aminorar la bacteremia transitoria así, es importante conocer que antibióticos son de elección y en qué casos administrarlos o no. En pacientes con enfermedades sistémicas el odontólogo puede basarse en la guía de la American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD) para condiciones que requieran profilaxis antibiótica. La práctica odontológica puede ser una potencial fuente de infecciones derivadas de procedimientos bucales que, al generar sangrado, permiten la introducción al torrente sanguíneo de microorganismos específicos, sus productos metabólicos y mediadores de la inflamación, causando efectos sistémicos o contribuyendo a enfermedades multisistémicas como la leucemia. Se sugiere profilaxis antimicrobiana durante los procedimientos quirúrgicos orales, que involucren la manipulación del tejido gingival, de la región periapical del diente o

perforación de la mucosa oral en pacientes oncológicos (principalmente con LLA) hasta seis meses después de finalizada la quimioterapia (Tapia I *et al.*, 2007). Por ejemplo:

1. Extracciones y cirugía oral.
2. Procedimientos periodontales, quirúrgicos, raspaje y alisado radicular.
3. Endodoncias y cirugía periapical.
4. Profilaxis dental en la que se prevea sangrado.

La profilaxis antibiótica debe administrarse una hora antes del procedimiento odontológico con riesgo. La amoxicilina es el antibiótico de primera elección (50mg/kg de peso en niños por vía oral). También se indica realizar enjuague bucal con clorhexidina al 0,2% o mínimo al 0,12%; 10ml por 1 minuto en prácticas odontológicas como extracciones, curetajes e incisión de tejidos blandos (Rodríguez-Campos *et al.*, 2017).

Es importante resaltar que el tratamiento antineoplásico para la LLA debe ser individualizado y adaptado a cada paciente, considerando factores como la edad, el subtipo de LLA, el riesgo de recaída y la respuesta al tratamiento inicial. Además, es fundamental contar con un equipo médico especializado en oncología pediátrica que brinde una atención integral, monitoree la respuesta al tratamiento y los probables efectos secundarios (Vasconcelos, 2009).

Es crucial que los pacientes y sus familias se adhieran al plan de tratamiento y sigan las indicaciones médicas, ya que la terapia antineoplásica para la

LLA requiere un enfoque multidisciplinario y un compromiso a largo plazo para lograr la curación y el control de la enfermedad (Mukkamalla *et al.*, 2023).

CONCLUSIÓN

La leucemia representa un desafío significativo en el ámbito de la salud, especialmente en la población infantil, donde constituye el cáncer más frecuente. Este grupo de enfermedades hematológicas malignas afecta la producción normal de células sanguíneas y da lugar a diversos síntomas y complicaciones.

La importancia del diagnóstico temprano y el acceso oportuno a tratamientos especializados no solo son cruciales para la supervivencia, sino también para reducir los efectos adversos y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

La atención odontológica del niño con leucemia es de vital importancia para evaluar y abordar cualquier problema dental existente, y establecer una base sólida de salud bucal antes de que el niño comience con la terapia oncológica. Durante el desarrollo de la enfermedad se debe realizar una completa evaluación de la salud bucal del niño, como ser la detección de caries, infecciones, enfermedades de las encías y otras afecciones orales que puedan afectar su salud general.

El trabajo en equipo entre oncólogos y odontopediatras garantiza una atención integral y segura para los niños con leucemia. La colaboración estrecha y la comunicación efectiva entre ambos profesionales son fundamentales para proporcionar una atención óptima y mejorar la calidad de vida del paciente. Así, el paciente con leucemia debe ser tratado de

forma multidisciplinaria, teniendo el odontólogo un papel destacado en el tratamiento de los problemas orales del niño antes, durante y después del tratamiento oncológico realizando un seguimiento clínico y radiográfico del paciente a largo plazo.

Por último, es importante decir que cada caso de leucemia en niños es único, por lo cual el abordaje odontológico puede variar según las circunstancias individuales, siendo el objetivo primordial brindar un cuidado dentario integral y seguro considerando las necesidades médicas específicas del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta de Camargo, M., Bolívar, M., Giunta, C., & Mora, K. Manejo odontológico de pacientes pediátricos oncológicos. Revisión bibliográfica. Revista Latinoamericana de ortodoncia y odontopediatria. 2015; 10.
2. Alarcón Torres B. Leucemia Linfoblástica Aguda En Niños Menores de 1 Año. Análisis de La Supervivencia Tras Tratamiento Con Un Protocolo Específico (Lal-Lactantes/Shop-02). Estudio de Los Factores Pronósticos. Universitat de València; 2019.
3. Araújo Ferrari MI, Piastra P, Colina Cuñetti MC. Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato. Salud Mil [Internet]. 3 de junio de 2019 [citado 12 de septiembre de 2021];38(1):60-6. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/23>
4. Arancibia Córdova KJ. Relación entre enfermedad periodontal y la anemia en las gestantes atendidas en el servicio de odontología del ES I-3 Nueva Esperanza 2016. Published online 2016.
5. Arief YS, Rachmawati PD, Others. Valor filial familiar en el cuidado de niños con leucemia. Enfermería Clínica. 2020;30:157-160.
6. Varona Astudillo MX, Sáenz Arbeláez IH. Atlas de morfología celular. Cali, Colombia: Universidad del Valle. Published online 2017.
7. Azuero Palta WG. Protocolo de Atención Odontológica y La Salud Bucal En Niños Con Síndrome de Down. 2011.
8. American Cancer Society, 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org>
9. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiología y etiología de la leucemia y el linfoma. Cold Spring Harb Perspect Med. 2020;10(6):a034819. Published 2020 Jun 1. doi:10.1101/cshperspect.a034819
10. Blackburn LM, Bender S, Brown S. Leucemia aguda: diagnóstico y tratamiento. In: Seminars in Oncology Nursing. Vol 35. Elsevier; 2019:150950.
11. Blasco A, Caballero C. Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Sociedad española de oncología médica. Published online 2019:28-29.
12. Boedeker W, Watts M, Clausing P, Marquez E. La distribución global de la intoxicación aguda no intencional por pesticidas: estimaciones basadas en una revisión sistemática. BMC public health. 2020;20:1-19.
13. Bonilla García CD. Análisis de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica tratados Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA) núcleo Quito en el período 2000-2017. Published online 2019.
14. Brown P, Inaba H, Annesley C, et al. Leucemia linfoblástica aguda pediátrica, versión 2.2020, guías de práctica clínica en oncología de la NCCN. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2020;18(1):81-112.
15. Caballero-Abrica AP, Rosales Berber MA, Tejeda-Nava F, Hernández-Molinar Y. Mucositis inducida por quimioterapia tratada con crioterapia, método alternativo en paciente con leucemia linfoblástica aguda. Revista de la Academia Mexicana de Odontología Pediátrica (2594-1798). 2020;32(1).
16. Campbell M, Ferreiro M, Tordecilla J, Joannon P, Rizzardini C, Rodríguez N. Leucemia linfoblástica aguda. Características al diagnóstico en 100 niños. Revista chilena de pediatría. 1999;70(4):288-293.

17. Castell P, Basté MA, Creus VM, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hospitalaria*. 2001;25(3):139-149.
18. Castro-Rodríguez Y. Enfermedad periodontal en niños y adolescentes. A propósito de un caso clínico. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*. 2018;11(1):36-38.
19. Cea ME. Atención Odontológica de Niños Que Concurren a Escuelas Especiales. Universidad Nacional de La Plata; 2021.
20. Céspedes Quevedo MC, León Barrios YL, Vinent Céspedes AM, Agüero Martén R. Anemia en pacientes con cáncer expuestos a quimioterapia. *Medisan*. 2016;20(8):1054-1060.
21. Chennamadhavuni A, Lyengar V, Mukkamalla SKR, Shimanovsky A. Leucemia.[Updated 2023 Jan 17]. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Published online 2023.
22. Chiriboga BFI, Pacheco SNC, Onofre LAS. Educando a los Pacientes con Leucemia. *Revista Científica Hallazgos*. 2021;6(3):288-299.
23. Cisneros-Caicedo AJ, Urdánigo-Cedeño JJ, Solórzano-Arteaga YL. Leucemia Linfoblástica Aguda y su relación en el estado nutricional en niños de 5 a 10 años. *Dominio de las Ciencias*. 2021;7(3):1201-1217.
24. Creutzig U, Kutny MA, Barr R, Schlenk RF, Ribeiro RC. Leucemia mielógena aguda en adolescentes y adultos jóvenes. *Sangre y cáncer pediátricos*. 2018;65(9):e27089.
25. Cruz Palma G. Acceso y Sustentabilidad En El Servicio de Salud Bucal En El Área Metropolitana de Monterrey. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2017.
26. Cueva Huaman GEB. Prevalencia y grado de severidad de mucositis oral en pacientes pediátricos con leucemia con quimioterapia en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa 2019. Published online 2019.
27. Dalli M, Colak H, Mustafa Hamidi M. Concepto de intervención mínima: un nuevo paradigma para la odontología operatoria. *Journal of investigative and clinical dentistry*. 2012;3(3):167-175.
28. Davies SM, Mehta PA. Leucemia linfoblástica aguda pediátrica: todavía existe un papel para el trasplante? *Hematología 2010, Libro del programa educativo de la Sociedad Estadounidense de Hematología*. 2010;2010(1):363-367.
29. Deo SVS, Sharma J, Kumar S. Informe GLOBOCAN 2020 sobre la carga mundial del cáncer: desafíos y oportunidades para los oncólogos quirúrgicos. *Anales de oncología quirúrgica*. 2022;29(11):6497-6500.
30. Monasterios FDL, Llabrés XR. Etiopatogenia y diagnóstico de la boca seca. *Avances en odontoestomatología*. 2014;30(3):121-128.
31. Díaz Herrera, A Prevalencia de Leucemia Mieloide Aguda por Citometría de Flujo en el Hospital Carlos Andrade Marín de enero del 2019 a agosto del 2020. [Internet]. Quito: UCE; 2020 [citado: 2024, septiembre]
32. dos Santos Oliveira J, Ventiades JA, Fontana Lopes NN, Miranda França C. Conducta odontológica en pacientes pediátricos portadores de leucemia. *Revista Cubana de Estomatología*. 2007;44(4):0-0.
33. Ducasse K, Fernández JP, Salgado C, et al. Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(3):333-338.

34. Espinal J. Asociación de Virus Epstein Barr y Virus Linfotropo de Células T Humano Tipo 1 En Pacientes Con Neoplasias Linfoides Diagnosticados Por El Departamento de Hematología En El Período Julio 2016-Julio 2017. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2017.
35. Ferreyra de Prato R, Baró MA, Castagno J, Rocamundi M, Viotto J. Guía de trabajos prácticos de la Anatomía Patológica. Published online 2015.
36. Fundación Para Combatir la Leucemia. FUNDALEU 2023. Disponible en: <https://www.fundaleu.org>
37. García Medina EC. La quimioterapia y sus efectos en la cavidad bucal de los pacientes del área de pediatría que acuden al hospital de solca de Manabí. Published online 2010.
38. García Ruiz de Terry M. Estudios de nuevos medicamentos en oncohematología. Published online 2021.
39. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia [published correction appears in Nat Rev Cancer. 2018 Aug;18(8):526. doi: 10.1038/s41568-018-0029-0]. Nat Rev Cancer. 2018;18(8):471-484. doi:10.1038/s41568-018-0015-6
40. Giannoni, D. L. (s. f.). ¡A cuidarse de los primeros fríos!
41. González Martínez, M. Avances en el tratamiento actual del mieloma múltiple. (Trabajo Fin de Grado Inédito). Universidad de Sevilla, Sevilla. 2020.
42. Gutiérrez-Camino A, Martín-Guerrero I, García-Orad A. Susceptibilidad genética en la leucemia linfoblástica aguda infantil. Medical Oncology. 2017;34:1-9.
43. Hijiya N, Suttrop M. Como trato la leucemia mieloide crónica en niños y adolescentes. Blood. 2019;133(22):2374-2384. doi:10.1182/blood.2018882233
44. Hugar SM, Soneta SP, Gokhale N, Badakar C, Joshi RS, Davalbhakta R. Assessment of Dentist's Perception of the Oral Health Care toward Child with Special Healthcare Needs: A Cross-sectional Study. Int J Clin Pediatr Dent. 2020;13(3):240-245. doi:10.5005/jp-journals-10005-1777
45. Monroya RH, Estrada BS, Viveros PV. Leucemia para el médico general. Revista de la Facultad de Medicina UNAM. 2012;55(2):11-25.
46. Hurtado Ramos IA. Intervención de enfermería en pacientes con linfoma no Hodgkin sometido a tratamiento de quimioterapia en el servicio de oncohematología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2015-2016. Published online 2016.
47. Inaba H, Mullighan CG. Leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Haematologica. 2020;105(11):2524.
48. Islas Montiel AE. Terapia oncológica con receptor quimérico de antígenos. 2022
49. Jabbour E, Kantarjian H. Leucemia mieloide crónica: actualización de 2020 sobre diagnóstico, terapia y seguimiento. Am J Hematol. 2020;95(6):691-709. doi:10.1002/ajh.25792
50. Juárez-López, MLA; Solano-Silva, MN; Fragoso-Ríos, R; MurrietaPruneda, F. Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2018; 56 (2), 132-135, 2018 Instituto Mexicano del Seguro Social, México Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457754717006>

51. Kato M, Manabe A. tratamiento y biología de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. *Pediatrics International*. 2018;60(1):4-12.
52. Koike K, Matsuda K. Avances recientes en la patogénesis y el tratamiento de la leucemia mielomonocítica juvenil. *British journal of haematology*. 2008;141(5):567-575.
53. Lanza Echeveste DG. Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico: Parte I. *Odontoestomatología*. 2011;13(17):14-25.
54. López Castaño F, Others. Estudio del estado de salud bucodental y del efecto de la clorhexidina en trasplantados de progenitores hematopoyéticos. Published online 2016.
55. Lozano JA. Leucemias agudas. *Offarm: farmacia y sociedad*. 2002;21(6):117-125.
56. Luque Ramírez S, Others. Manejo Odontopediátrico de La Mucositis En Pacientes Intra y Extra Hospitalarios Del Hospital de Niño “Dr. Ovidio Aliaga”.
57. Martínez Cayuelas E, Domingo Jiménez R, Pascual Gázquez JF, et al. Complicaciones neurológicas en población infantil con leucemia. *Rev neurol (Ed impr)*. Published online 2015:108-114.
58. Merino Vidal P, Others. Terapias epigenéticas en cáncer. Published online 2020.
59. Mojica Lobo ND, Id MP. Manifestaciones bucales en pacientes pediátricos bajo terapia oncológica y su protocolo de higiene oral. Revisión de la literatura. Published online 2021.
60. Nanjarí APM. Importancia De La Salud Oral Percibida Por El Equipo Profesional Perteneciente a La Unidad De Cuidados Paliativos. Pontificia Universidad Católica de Chile (Chile); 2020.
61. Moriyama T, Relling MV, Yang JJ. Variación genética hereditaria en la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2015;125(26):3988-3995.
62. Mukkamalla SKR, Taneja A, Malipeddi D, Master SR. Leucemia linfocítica crónica. Published online 2017.
63. Navarro-Wike PI, Leiva-Contreras CA, Donoso-Hofer F. Mucositis oral: Actualización en el diagnóstico, prevención y tratamiento. *International journal of odontostomatology*. 2021;15(1):263-270.
64. Onostre Guerra RD, Sardinias Castellón S, Riveros Morón A, Álvarez Endara J, Velásquez H, Vásquez Rivera S. Diagnóstico temprano de leucemia aguda en niños y adolescentes. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*. 2015;54(2):110-115.
65. Padmini C, Bai KY. Consideraciones bucales y dentales en el paciente leucémico pediátrico. *International Scholarly Research Notices*. 2014;2014(1):895721.
66. Pediatría, S. A. de. (2000). Sociedad Argentina de Pediatría—SAP. <http://www.sap.org.ar/>
67. Prieto Basáñez AE. Enfermedades hematológicas malignas relacionadas con el Síndrome de Down. Published online 2014.
68. Proytcheva M. Juvenile myelomonocytic leukemia. In: *Seminars in Diagnostic Pathology*. Vol 28. Elsevier; 2011:298-303.
69. Ponciano Gómez JA. Efecto de la mutación en DNMT3A y TET2 en el estado de metilación de promotores génicos de pacientes con leucemia mieloide aguda. Published online 2017.

70. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biología, estratificación del riesgo y tratamiento de las leucemias agudas pediátricas: una actualización. *Journal of clinical Oncology*. 2011;29(5):551-565.
71. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Dias de Castro R, Ferreti Bonan PR, Valença AMG. Mucositis oral en pacientes pediátricos en tratamiento por leucemia linfoblástica aguda. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(12):1468.
72. Ribera Salas J. Implicación de Las Alteraciones En El Número de Copias En El Pronóstico y Progresión de La Leucemia Aguda Linfoblástica de Línea B Del Adulto.; 2017.
73. Risques Fernández RA. Papel Del Daño Genómico En El Cáncer Colorrectal. Universitat Autònoma de Barcelona; 2001.
74. Risques RA, Ribas M, Peinado MA. Evaluación de alteraciones genéticas acumuladas en el cáncer colorrectal. *Histology and histopathology*. 2003;18(4):1289-1299.
75. Rocha-Buelvas A, Joja Puma A. Manejo odontológico de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico con quimioterapia y radioterapia. *CES Odontología*. 2011;24(2):71-78.
76. Rodríguez-Campos LF, Ceballos-Hernández H, Bobadilla-Aguirre A. Profilaxis antimicrobiana previa a procedimientos dentales. Situación actual y nuevas perspectivas. *Acta pediátrica de México*. 2017;38(5):337-350.
77. Sánchez-Molina M, Rebolledo-Cobos M, Filott-Tamara M, Vilorio S, Bettín-Martínez A. Diversidad de especies de *Cándida* recuperadas de la cavidad bucal de pacientes oncológicos en Barranquilla, Colombia *Cándida spp bucal y cáncer*. *Revista argentina de microbiología*. 2023;55(1):71-80.
78. Sepúlveda E, Brethauer U, Rojas J, Fernández E, Le Fort P. Úlceras orales en niños sometidos a quimioterapia: características clínicas y su relación con presencia de Virus Herpes Simple tipo 1 y *Cándida Albicans*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:E1-E8.
79. Seth R, Singh A. Leucemias en niños. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2015;82:817-824.
80. Sharma S, Rai KR. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) treatment: So many choices, such great options. *Cancer*. 2019;125(9):1432-1440.
81. Shipley JL, Butera JN. Leucemia mielógena aguda. *Experimental hematology*. 2009;37(6):649-658.
82. Siddiqui EU, Hanif S. Leucemia mielomonocítica juvenil. *Pak J Med Sci*. 2008;24(1):175-7
83. Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Avances en odontoestomatología*. 2008;24(1):111-121.
84. Society, A. C. (2023). *Cancer Facts & Figures 2023* American Cancer Society.
85. Sociedad Argentina de Hematología SAH (2023). <https://www.sah.org.ar>
86. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. Clasificación OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides. Lyon, Francia: IARC; 2008.
87. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Estadísticas mundiales sobre el cáncer 2020: estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-249.
88. Tapia IJL, Reichard TC, Saldías RMI, et al. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Revista chilena de infectología: órgano oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2007;24(2):111-116.

89. Tarqui Mamani CB, Álvarez Dongo D, Vásquez Osorio S, Espinoza Oriundo PL, Jordán Lechuga T, De La Cruz Egoavil L. Vigilancia de indicadores nutricionales: módulo de supervisión. In: Vigilancia de Indicadores Nutricionales: Módulo de Supervisión. ; 2013:106-106.
90. Tebbi CK. Etiology of acute leukemia: A review. *Cancers*. 2021;13(9):2256.
91. Tefferi A, Gilliland DG. Oncogenes en trastornos mieloproliferativos. *Cell cycle*. 2007;6(5):550-566.
92. Carrillo AT, de la Cruz PE. Leucemia aguda linfoblástica Pre-B. Informe de un caso y revisión de la literatura. *Revista Odontológica Mexicana Órgano Oficial de la Facultad de Odontología UNAM*. 2017;21(1).
93. Toledano Forey K. Manifestaciones en la cavidad bucal de la enfermedad de Leucemia aguda linfoblástica. 2021.
94. Vasconcelos GM. O papel das infecções virais na etiologia da leucemia linfoblástica aguda comum analisado através de uma abordagem epigenômica. Published online 2009.
95. Valencia-González M, Nájera-Castillo MF, Tejocote-Romero I, Trujillo-Condes VE. Factores etiológicos de la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Revista de Hematología*. 2022;22(3):155-161.
96. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012;32(3):355-364.
97. Wang MH, Cordell HJ, Van Steen K. Statistical methods for genome-wide association studies. In: *Seminars in Cancer Biology*. Vol 55. Elsevier; 2019:53-60.
98. Wysocka-Słowik A, Gil L, Ślebioda Z, Kręgielczak A, Dorocka-Bobkowska B. Mucositis oral en pacientes con leucemia mieloide aguda tratados con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en relación con el acondicionamiento utilizado antes del trasplante. *Annals of Hematology*. 2021;100:2079-2086.
99. Zimmermann C, Meurer MI, Grando LJ, Gonzaga Del Moral JÂ, da Silva Rath IB, Schaefer Tavares S. Tratamiento dental en pacientes con leucemia. *Journal of oncology*. 2015;2015(1):571739.