

Mucositis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

Manifestaciones clínicas, y tratamiento

Mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia

Clinical manifestations, and treatment

¹Gema María Cedeño Salmon, estudiante.

e.gmcedenos@sangregorio.edu.ec

¹Dra. Luz Amarilis Martin Moya MSc, docente.

lamartin@sangregorio.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-0463-7389>

¹ Universidad San Gregorio de Portoviejo.

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Código de campo cambiado

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Con formato: Inglés (Estados Unidos)

Resumen

La mucositis es una inflamación de la mucosa oral, se manifiestan con úlceras o eritemas, en diferentes zonas en la cavidad bucal. Como consecuencia de la misma, los pacientes pueden desarrollar infecciones oportunistas. La presente investigación tiene como objetivo principal describir la mucositis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, sus manifestaciones clínicas y tratamiento. Por ello, la leucemia linfoblástica aguda implica la presencia de lesiones orales; la lesión con mayor prevalencia es la mucositis oral. Esto implica un riesgo para las infecciones de un paciente oncológico. Se realizó una revisión bibliográfica, a través de la búsqueda de artículos académicos. Se encontraron 125 artículos, de los cuales se escogieron 46. En esta revisión se pudo observar que los infantes con leucemia linfoblástica aguda desarrollaron complicaciones estomatológicas, con predominancia de la mucositis. Se concluye que las manifestaciones bucales producidas por la mucositis oral son: estomatitis, candidiasis, xerostomía, petequias, y equimosis. Por lo tanto, los protocolos a seguir en pacientes con leucemia linfoblástica aguda son los tratamientos de las patologías, y la higiene oral. Así mismo, es necesario instruir acerca de las posibles complicaciones.

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda; Manifestaciones bucales; Mucositis oral; Salud bucal, Quimioterapia.

Abstract

Mucositis is an inflammation of the oral mucosa, manifested with ulcers or erythema, in different areas in the oral cavity. Because of it, patients can develop opportunistic infections. The main objective of the present investigation is to describe mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia, its clinical manifestations and treatment. For this reason, acute lymphoblastic leukemia implies the presence of oral lesions; the most prevalent lesion is oral mucositis. This implies a risk for infections in a cancer patient. A bibliographic review was carried out through the search for academic articles. 125 articles were found, of which 46 were chosen. In this review it was observed that infants with acute lymphoblastic leukemia developed stomatological complications, with a predominance of mucositis. It is concluded that the oral manifestations produced by oral mucositis are stomatitis, candidiasis, xerostomia, petechiae, and ecchymosis. Therefore, the protocols to follow in patients with acute lymphoblastic leukemia are the treatments of the pathologies, and oral hygiene. Likewise, it is necessary to educate about possible complications.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia; Oral manifestations; Oral mucositis; Oral health, Chemotherapy.

Introducción

Francisconi, Caldas, Martins, Rubira, y da Silva (2016) señalan que la leucemia es una enfermedad neoplásica del sistema hematopoyético en la sangre, médula ósea y otros tejidos. Además, se debe agregar que las células cancerosas se dividen en dos tipos: aguda y crónica. La leucemia es aguda es de crecimiento rápido, y la leucemia crónica, crecimientos más lento, así lo consideran la *American Cancer Society* (2019); y el *St. Jude Children's Research Hospital* (2021).

Asimismo, Rives (2021) y Wang et al. (2021) la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer tumoral maligno más frecuente en infantes, formado por linfocitos inmaduros, conocido como linfoblastos. Por ello, estas células impiden el crecimiento normal del resto de células de la sangre. En este sentido, la *American Cancer Society* (2018), Carreón et al. (2018) y Costa et al.(2020) agregan que el tratamiento con quimioterapia en paciente pediátrico puede provocar efectos secundarios a corto y largo plazo después de la terapia.

Sin embargo, Casillas et al. (2017), Mora et al. (2016), Pérez et al. (2020) determinan que las manifestaciones bucales como caries, gingivitis, candidiasis oral, xerostomía, y periodontitis, son efectos esperados, dado que la mucositis oral es la alteración más frecuente en la cavidad bucal. Juárez et al. (2018) manifiestan que la mucositis oral afecta al paciente en el proceso de deglución, fonación y alimentación. Además, el paciente presenta dolor y todo esto puede causar perjuicios en el tratamiento oncológico.

Desde el punto de vista de la *American Cancer Society* (2015), Juárez et al. (2018) y Ritwik (2018) los procedimientos para el manejo odontológico son controversiales. Por lo tanto, se debe señalar que hasta la fecha no existe un método eficaz, para el éxito del tratamiento, sobre todo depende de la fase de la mucositis en la que comience el tratamiento. Entonces, Carreón et al. (2018), Costa et al. (2020), Rebolledo et al. (2016) explican que las complicaciones bucales continúan siendo una fuente principal de los tratamientos oncológicos. Para terminar, Blanco (2015) argumenta que el tratamiento odontológico en paciente oncológico son paliativos, o profilaxis, antes, durante y después de la terapia.

Metodología

Esta investigación se basa en el método de revisión bibliográfica de artículos científicos publicados en 2004 a 2021. Para realizar esta revisión, se revisaron 125 artículos, de los cuales 46 se seleccionaron para este artículo, que recogían evidencia de mucositis y leucemia linfoblástica aguda en infantes, en bases de datos y paginas oficiales tales como, Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud, Asociación Latinoamericana de Odontopediatría (ALOAP), American Cancer Society, Europea de Odontostomatología (REDOE), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Posteriormente, se revisó el manejo odontológico de paciente con leucemia linfoblástica aguda, en artículos publicados en bases de datos y metabuscadores tales como Scielo, PubMed, Google Académico, y KoreaScience, sin restricción en el idioma de publicación. Los términos empleados para la revisión fueron los siguientes: leucemia, leucemia linfoblástica, manifestaciones bucales, mucositis oral, tratamientos, y manejos odontológicos.

Resultados y Discusión

Cáncer Infantil

Guimarães et al. (2020) definen que el cáncer es una de la causa principales de la mortalidad entre niños y jóvenes en todo el mundo. En los países desarrollados, presenta más del 80% de la tasa que se cura, pero en los países con ingresos medianos y bajos, tiene el 20%, debido a que no tienen la capacidad de obtener un diagnóstico preciso, además, la inaccesibilidad de los tratamientos, y muerte por la toxicidad OMS (2021).

Asimismo, el cáncer es un problema global, por lo tanto, en el 2012 y 2030, considera que el número de casos de cáncer infantil tenga un incremento del 67% en América Latina y el Caribe, aumento no esperado en Norteamérica con el 41%. En el 2030, se diagnosticarán cada año 1.8 millones de casos nuevos, así lo indica la Organización Panamericana de la salud (2012).

Leucemia

Francisconi et al. (2016) argumentan que la leucemia es el cáncer de la sangre, por ello, es la neoplasia maligna más importante de pediatría.

Leucemia Linfoblástica Aguda

Mancero et al. (2020), Parra et al.(2020), Rives (2021) describen que la leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad tumoral maligna. Por lo cual, se caracteriza por la proliferación y desarrollo incontrolado de las células linfoides inmaduras, así lo refieren Juárez et al. (2017) y Wang et al. (2021). Por otro lado, en Ecuador la leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia maligna más importante, donde su mayor alcance es en la edad de 5 a 9 años, con un 52.1% en niños, y en niñas con el 45,2% (Estadísticas Hospital Solca Guayaquil, 2019).

Fisiopatología

Lassaletta (2012) revela que la leucemia linfoblástica aguda es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfocitoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

Quimioterapia

Con respecto a la quimioterapia se puede utilizar sola o en conjunto a una cirugía o con una radioterapia. La quimioterapia complica el uso de medicamentos, que inducen a una disminución inmune, y facilita la aparición de una serie de lesiones orales (Ribeiro et al. 2019). Asimismo, *The Nemours Foundation* (2018) concluye que los niños con leucemia linfoblástica aguda se tratan generalmente con quimioterapia, para vencer a las células cancerosas.

Forma de administrar la quimioterapia

St. Jude Childrens Reserch Hospital (2018) define que la quimioterapia tiene diversas maneras de administración, pero el procedimiento depende del tipo de cáncer, el área y la medicina que se va a utilizar. Por efecto, la quimioterapia se administra de dos formas. Primero, la quimioterapia intravenosa (IV), que se administra por la vena. Es la más común

en el cáncer infantil. Segundo, la quimioterapia oral, que se administra por capsula o través de líquido.

Fases de tratamiento de la quimioterapia

Como lo indica *St. Jude Childrens Reserch Hospital* (2018) la quimioterapia tiene 3 fases. En primer lugar, la inducción. Segundo lugar, la consolidación y, en tercer lugar, la de mantenimiento.

Manifestaciones orales

De acuerdo con Pérez et al. (2020) las manifestaciones orales son causadas por la leucemia linfoblástica aguda o en efecto por el tratamiento oncológico, por su alta dosis, y los cambios de la cavidad durante el tratamiento. Por ende, argumentan que se puede clasificar las manifestaciones orales de la leucemia en primarias, secundarias y terciarias.

Manifestaciones primarias

Maroto et al. (2018) revelan que las manifestaciones primarias son las que causan el daño o deterioro de los tejidos por el efecto de la enfermedad. En primer lugar, la alteración periodontal, que es una inflamación de las células en el corion gingival. En segundo lugar, la alteración de la mucosa, que es el deterioro de la encía. En tercer lugar, la alteración radiográfica, que muestra los cambios en la cavidad bucal como ausencia de conductos, y destrucción de la lámina dura.

Manifestaciones secundarias

Las manifestaciones secundarias corresponden a las lesiones causadas por la quimioterapia. Primero, la mucositis que es la inflamación y ulceración de la mucosa. Segundo, la xerostomía que es la alteración del flujo salival. Tercero, las infecciones que son ocasionadas por la eliminación de la médula ósea. Y, por último, las hemorragias que son ocasionadas por la plaquetopenia (Maroto et al. 2018).

Manifestaciones terciarias.

Maroto et al. (2018) consideran que las manifestaciones terciarias son consecuencia del cáncer, tales como, petequias, equimosis, xerostomía, candidiasis herpes y los trastornos de la deglución.

Mucositis

Para empezar, la Clínica Universidad de los Andes (2020) considera que las complicaciones bucales más frecuentes con los tratamientos oncológico abarcan a la mucositis, infecciones, difusión de las glándulas salivales, difusión del sentido del gusto y dolor. Estas dificultades pueden causar a su vez deshidratación y desnutrición.

Sin embargo, El Bousaadani et al. (2016) y Rivas et al. (2021) indican que la mucositis es una inflamación del revestimiento de la cavidad oral; por ello, Daugélaît et al. (2019) afirman que aparecen lesiones ulcerativas y zonas eritematosas, en efecto estas manifestaciones generan dolor y la incapacidad del paciente que afecta la calidad de vida.

Desde el punto de vista de Mallick et al. (2016) y Mora et al. (2016) la mucositis es un efecto secundario, tras la administración de quimioterapia. Por otra parte, Nemes et al. (2018) manifiestan que la severidad de la mucositis es más compleja en los niños, que en los pacientes adultos.

Bartolomé et al. (2019) y Mora et al. (2016) señalan que la mucositis es la aparición de efectos secundarios bucales tras la administración de quimioterapia, tales como en la zona del paladar, encías, lengua y en el velo del paladar, piso de la boca, en el interior de los labios y las mejillas. El tratamiento odontológico del paciente oncológico son los cuidados básicos y de prevención, que se indican antes, durante y después de las terapias (De La Torre et al. 2016) (Tabla 1).

Para concluir, Blasco et al. (2019) refieren que la mucositis presenta dos tipos de mecanismos de producción. Primero, la mucositis por toxicidad directa de los quimioterápicos sobre las células de la capa basal epitelial de la mucosa. Segundo, la mucositis por toxicidad indirecta que se origina por el efecto citotóxico de la quimioterapia sobre la médula ósea.

Tabla 1

Cuidados básicos y prevención.

Cuidados básicos	Prevención
Mantener hidratada la mucosa oral	Vitaminas E
Evitar estímulos dolorosos	Laser
Alerta síntomas	Crioterapia
Dieta Saludable	Atención dental
	Enjuagues Bucales
	Analgesia
Elaboración propia.	

Fisiopatología

La mucositis puede clasificarse de acuerdo a Mora Montoya et al. (2016), Pabón et al. (2015) y Ruiz et al. (2011), en 5 fases: iniciación, respuesta al daño primario, ampliación de la señal, ulceración y resolución de la lesión (figura 1).

- **Iniciación:** Se produce una lesión tisular, como consecuencias del tratamiento que afecta al ADN, causa un daño celular directo sobre las células del epitelio basal y células de la submucosa. Estas respuestas generan inflamación, inducen a la producción de reactivas de oxígeno (ROS), produciendo más daño tisular.
- **Respuesta al daño primario.** El daño en el ADN y ROS, induce la transcripción de genes que codifican para proteínas mediadoras de inflamación que conducen a la destrucción del tejido. En la mucositis, encontramos citoquinas proinflamatorias Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).
- **Ampliación de la señal:** Las moléculas producidas durante la fase anterior potencian la producción de mediadores inflamatorios amplificando dichas señales. El TNF- α no sólo genera daño, sino que además lo perpetúa, porque es activador de Factor nuclear kappa b (NF-kB). El TNF- α activa esfingomielinasas que hidrolizan la esfingomielina de la membrana celular liberando moléculas de ceramida, esto altera la permeabilidad de la membrana celular induciendo a una apoptosis. Tanto TNF- α como Interleuquina 1 (IL-1) pueden activar las metaloproteinasas de matriz (MMPs) que se encarga de la degradación del colágeno y algunas proteínas de la matriz extracelular dañada.

- **Ulceración:** Se da por la mezcla del daño celular causado por la acción del tratamiento, la respuesta inflamatoria, la colonización bacteriana y el trauma mecánico, generando la pérdida de integridad del tejido, y dando paso a la aparición de la lesión abierta. Los microorganismos, particularmente bacterias, estimulan a los macrófagos para producir citoquinas proinflamatorias adicionales. Estas bacterias pueden migrar a pequeños vasos sanguíneos, causando bacteriemias y sepsis, este proceso se relaciona con la neutropenia como efecto de quimioterapia, que disminuye los neutrófilos, los cuales están implicados en la respuesta frente a microorganismo.
- **Resolución de la lesión:** La curación espontánea es lo más común, una vez finalizado la terapia se normalizan los proceso biológicos de división celular, dando como resultado la homeostasis del epitelio basal y promoviendo la cicatrización, este proceso tarda de dos a tres semanas.



Figura 1. Fases Fisiológica de la Mucositis Oral

Fuente: Elaboración propia.

Clasificación

De La Torre et al. (2016) consideran que la clasificación de las escalas de la mucositis presenta 4 o 5 variables, por ello, se debe de considerar en el momento de realizar el estudio que tipo de escala va a aplicar, además, se mencionan que el sistema más utilizado es el de la OMS y el del Instituto Nacional del Cáncer, de modo similar, debido a que estas

favorecen su empleo rápido y fácil, por su simplicidad. Ruíz et al. (2011) refieren que la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Cáncer clasifica a la mucositis oral en los siguientes grados:

Escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- Grado 0: Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis
- Grado 1: Dolor oral con o sin eritema, sin úlceras.
- Grado 2: Eritema y ulceración: puede tragar sólidos.
- Grado 3: Eritema y ulceración: no puede tragar sólidos.
- Grado 4: Eritema y ulceración: no puede alimentarse.

Escala del Instituto Nacional de Cáncer (NCI)

- Grado 1: Asintomático o síntomas leves. Sin indicación de intervenir
- Grado 2: Dolor moderado, no interfiere con la ingesta oral. Se debe modificar la dieta
- Grado 3: Dolor severo, interfiere con la ingesta oral.
- Grado 4: Consecuencia potencialmente letales, se requiere intervención urgente.
- Grado 5: Muerte.

Manejo odontológico

Acosta et al. (2015), Lévano (2019), Moscardini et al. (2017) y Tejada et al. (2010) indican que cada día la salud integral obtiene una mayor importancia, por lo tanto, los tratamientos de un paciente con cancer juega un papel importante para los profesionales de salud y odontólogos, de esta manera, deben estar capacitado con conocimiento actualizado.

Por otro lado, Gallego (2007) y UC San Diego Health (2018) mencionan el manejo odontológico para tratar al paciente odontopediátrico:

- Acudir a consulta odontológica inicial y realizar una historia clínica detalla con exploración oral, toma de Rx, educación de higiene bucal, aplicación de flúor, sellantes, profilaxis, y exodoncias, después de los 6 meses de la terapia oncológica.

- Evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad bucal, durante el tiempo donde recibe las terapias, si hay aparición de la mucositis y xerostomía se debe realizar tratamientos pertinentes.
- Si tiene presencia de manifestación clínica de mucositis, debe realizar la limpieza de las heridas en la cavidad con gasas, esponjas, aplicadores y cepillos dental. El paciente debe de llevar un dieta saludable, blanda y no irritante (gelatinas, cereales, frutas, verduras, líquidos, etc.)

Para mejorar la condición de la mucositis, los enjuagues más utilizados son: solución salina al 0,9%, agua Bicarbonatada, y peróxido de hidrógeno diluido o aguda oxigenada.

Grau et al. (2010) consideran que el éxito en el mantenimiento de la cavidad oral durante el tratamiento es un trabajo en conjunto del doctor, niño y sus representantes, es fundamental para el tratamiento. Además, se le deben advertir de los efectos secundarios, después del periodo de las terapias (American Society of Clinical Oncology, 2018).

Tratamientos

Gallego (2007) recomienda que algunos tratamientos de quimioterapia pueden provocar problemas dentales en los niños. Por ese motivo, indica algunos fármacos para tratar esta patología.

- **Caolín:** Sirve como recubrimiento oral para tener poder de adhesión y de revestimiento en mucosa y piel.
- **Lidocaína en gel:** Anestésico local al 2% se usa de forma tópica para el alivio del dolor.
- **Clorhexidina:** Presentación de 0.2% y al 0.12%. Es un antibacteriano de amplio espectro frente a la candida, disminuye el riesgo de caries. Puede ser irritante por el timol, el glicol, los metilsalicilato y el alcohol.

Los antiácidos no se pueden administrar en paciente que utilizan tetraciclina, y en paciente con insuficiencia renal, se emplea como tratamiento para la mucositis oral pues se cree que, debido a su acción antiácida, impide el crecimiento de la mucositis y favorece la cicatrización de la mucosa oral.

Existen escasas sugerencias para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral, que muestren una mayor evidencia científica, aunque las indicaciones deben ser cuidadosas, tales como:

- **Camomila o manzanilla en enjuagues:** Es antiinflamatorio, antibacteriano y antimicótico.
- **Sucralfato:** Protector de mucosa, está indicado en tratamiento con úlcera péptica, y gastritis crónica. Es un citoprotector en la mucosa gástrica, y se sugiere su uso en el manejo de la mucositis oral.
- **Nistatina:** Es un antimicótico, indicado para *Cándida albicans*. Esta complica la evolución de la mucositis al producir lesiones blancas de aspecto grumoso, que afectan a cualquier parte de la cavidad oral.
- **El clorhidrato de difenhidramina:** Es un antialérgico y antihistamínico de primera generación, no corticoesteroide, con efecto anticolinérgico, sedante, antiemético, antiparkinsonianos, anticinetósico y anestésico local. Con su uso en enjuagues, se ha reportado la disminución de la mucositis y reducción significativa del edema y la lisis epitelial.
- **Vitaminas E:** Puede ser una terapia efectiva en paciente con quimioterapia que induzcan mucositis.
- **Hidróxido de magnesio:** se adhiere a la mucosa oral para reducir la acidez.
- **Clorhidrato de diclonina 0.5% al 1%.** Es un humectante que lubrica la superficie oral.
- **Analgésicos-antiinflamatorios:** Se usa para disminuir el grado de inflamación y del dolor presente en el tejido.
- **Laser de helio-neón:** Baja intensidad se ha demostrado en paciente con mucositis oral de grado IV y como medida preventiva.
- **Hielo en cubos o crioterapia:** Es la aplicación de hielo en la cavidad oral durante la administración de la quimioterapia, produciendo vasoconstricción temporal que reduce la llegada de agente quimioterapia a la cavidad oral, especialmente a la membrana basal, y la aparición de la mucositis
- **El enjuague mágico “Magic Mouth Wash”.** Se conoce como triconjugado.

- **Una mezcla de sucralfate, henadryl**
- **Benadryl y kaopectate**

Conclusiones

- Las manifestaciones clínicas producidas por la mucositis oral son: dolor, inflamación, eritema, e infecciones oportunistas.
- Los tratamientos son de tipos paliativos de elección puede ser: crioterapia, profilaxis antibiótica, laser, y vitaminas E. Por otro lado, los protocolos a seguir en paciente con leucemia linfoblástica aguda, es importante la consulta odontológica antes de empezar la quimioterapia, porque no se puede emplear tratamientos invasivos, y es primordial instruir al paciente oncológico, a los tratamientos de las patologías odontológicas, la higiene oral y las posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- American Cancer Society. (2019). ¿Qué es la leucemia en niños?. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en-ninos/si-su-hijo-tiene-leucemia.html>
- Acosta, M., Bolívar, M., Giunta, C., y Mora, K. (2015). Manejo odontológico de pacientes pediátricos comprometidos sistemáticamente. Revisión bibliográfica. *Revista de Odontopediatría Latinoamericana*, 5(1), 33-50.
- American Cancer Society. (2015). Quimioterapia para tratar el Cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
- American Cancer Society. (2018). Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Recuperado de <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/tratamiento/quimioterapia.html>
- American Society of Clinical Oncology. (2018). Efectos secundarios a largo plazo del tratamiento del cáncer. Recuperado de <https://www.cancer.net/es/sobrevivencia/efectos-secundarios-largo-plazo-del-tratamiento-del-c%C3%A1ncer>
- Bartolomé, A., y Pardal, J. (2019). Review on prevention and treatment of oral mucositis in head and neck cancer. *Revista ORL*, 10(4), 269-277.
- Blanco, B. (2015). Abordaje de las complicaciones orales del paciente oncológico sometido a quimio-radioterapia: un reto para la odontología actual. *Revista Científica Odontológica*, 11(2), 51-60.
- Blasco, A., y Caballero, C. (2019). Toxicidad de los tratamientos oncológicos. Recuperado de <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>.

- Carreón, R., Castañeda, E., González, R., Molina, N., Gaona, E., y Bologna, R. (2018). Severity of Oral Mucositis in Children following Chemotherapy and Radiotherapy and Its Implications at a Single Oncology Centre in Durango State Mexico. *PubMed*, 3252765, 1-6.
- Casillas, M., Romano, A., y Alonso, C. (2017). Rehabilitación oral de paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Tamé*, 6 (17):634-636.
- Costa, R. C., Bezerra, P., Damascena, L., Ribeiro, I., Bonan, P., de Sousa, S. A., . . . y Valença, A. (2020). Impact of Saliva and Cariogenic Microbiota on the Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Oncopediatric Patients: A Preliminary Longitudinal Study. *Pubmed*, 1243953, 1-8.
- Daugėlaitė, G., Užkuraitytė, K., Jagelavičienė, E., y Filipauskas, A. (2019). Prevención y tratamiento de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia. *Medicina (Kaunas, Lituania)*, 55(2):55, 1-14.
- De La Torre, F., y Alfaro, C. (2016). Terapia de laser de baja potencia en mucositis oral. *Revista Estomatológica Herediana*, 26(1), 47-55.
- El Bousaadani, A., Eljahd, L., Abada, R., Rouadi, S., Roubal, M., y Mahtar, M. (2016). Prevención y tratamiento de la mucositis en niños con cánceres orales: recomendaciones prácticas. recuperado de <https://www.researchgate.net/scientific-contributions/A-El-Bousaadani-2054214568>
- Estadísticas Hospital Solca Guayaquil. (2019). Estadística.Med. Recuperado de <http://www.estadisticas.med.ec/Publicaciones/1%20Reporte%20Incidencia%20Solca%202014-2018-%200-14a.pdf>

- Francisconi, C., Caldas, R., Martins, L., Rubira, C., y da Silva, P. (2016). Leukemic Oral Manifestations and their Management. *KoreaScience*, 17 (3), 911-915.
- Gallego, C. (2007). La Mucositis, Un Efecto Del Tratamiento Quimioterapéutico: Fisiopatología Y Manejo. *Revista de la Facultad de Odontología*, 18 (2): 84-92.
- Grande, R., Apoita, M., Vallina, K., Molero, C., Solis, S., y Hernandez, G. (2018). Revista Europea de Odontostomatología . Recuperado de: <http://www.redoe.com/print.php?id=288>
- Grau, C., Espada, M., y Fortes, M. (2010). Relaciones padres-médicos en oncología: un enfoque cualitativo. *Scielo*, 33 (3), 277-285.
- Guimarães, J., Carvalho, L., Damascena, L., Sampaio, M., Ribeiro, I., Sousa, S., y Valença, A. (2020). The incidence of severe oral mucositis and its occurrence sites in pediatric oncologic patients. *Pubmed*, 24285, e1- e5.
- Juárez, M., Solano, M., Fragoso, R., y Murrieta, F. (2017). Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. *Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(2),132-135
- Lévano Villanueva, C. (2019). Manejo Del Paciente Oncológico Por El Odontólogo General. *Revista Odontológica Basadrina*, 3(1), 46-50.
- Mallick, S., Benson, R., y Rath, G. (2016). Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273, pages 2285–2293
- Mancero, M., Arellano, K., Santo, K., y Rodríguez, M. (2020). Leucemia linfoblástica aguda diagnostico. *Revista Científica Mundo de la Investigación y Conocimiento*, 4(2), 53- 63.

- Maroto, V., Veas, H., Ordoñez, A., y Loza, D. (2018). Patología y manifestaciones bucodental producidas por cancer y tratamientos en niños. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento*, 2 (3), 95-110
- Mora, D., Gómez, F., Yassin, L., López, P., y Vicente, V. (2016). Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental. *Avances en Odontoestomatología. Scielo*, 32 (6), 291-300.
- Moscardini, M., Díaz, S., De Rossi, M., Nelson, P., y De Rossi, A. (2017). Odontología para bebés: una posibilidad práctica de promoción de salud bucal. *Revista Odontopediatría Latinoamericana*, 7(2), 116,126. <https://doi.org/10.47990/alop.v7i2.139>
- Nemes, J., Jenei, Á., y Márton, I. (2018). Mucositis oral como complicación más común de la terapia del cáncer infantil. Revisión de la literatura. *PubMed*, 59 (13), 495-502
- Organización Mundial de la salud. (2021). El cáncer infantil. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- Pabón, A., y Camacho, S. (2015). La mucositis oral, una complicacion frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: *Revisión de Literatura. Estomatología y Salud*, 20(1), 39-44.
- Parra, J., Alvarado, M., Monsalve, P., Costa, A., Montesinos, G., y Parra, P. (2020). Oral health in children with acute lymphoblastic leukaemia: before and after chemotherapy treatment. *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, 21(1), 129–136.
- Perez, E., y Díaz, E. (2020). Manifestación orales en pacientes con leucemia . Recuperado de <http://www.redoe.com/print.php?id=317>

- Rebolledo, M., Toloza, O., y Alonso, I. (2016). Condiciones estomatológicas en pacientes con cáncer durante y posterior al tratamiento antineoplásico: revisión narrativa de la literatura. *Revista Nacional Odontológica*, 13(24), 87-99. <https://doi.org/10.16925/od.v12i24.1659>
- Ribeiro, I., de Andrade Lima Neto, E., y Valença, A. (2019). Quimioterapia en pacientes de oncología pediátrica y aparición de mucositis oral. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 12(4), 261–267.
- Ritwik, P. (2018). Dental Care for Patients with Childhood Cancers. *Pubmed*, 18(4), 351–357
- Rivas, S., Flores, L., y Wachtel, A. (2021). Complicaciones orales en niños post-terapia antineoplásica. *Revista De Odontopediatría Latinoamericana*, 1 (1), 111-123. <https://doi.org/10.47990/alop.v1i1.112>
- Rives, S. (2021). Leucemia linfoblástica aguda infantil. Recuperado de https://www.fcarreras.org/es/leucemia-linfoblastica-aguda-infantil_1190335
- Rodriguez, C., Friedrich, P., Morrissey, L., y Frazier, L. (2013). Desafíos globales en oncología pediátrica. *Current Opinion in Pediatrics*, 25(1), 3–15.
- Ruiz, G., Nervi, B., Vargas, A., y Maíz, A. (2011). Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Revista Médica de Chile*, 139(3), 373–381. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000300015>
- St. Jude Children's Research Hospital. (2021). La leucemia en los niños. Recuperado de <https://www.stjude.org/es/cuidado-tratamiento/enfermedades-que-tratamos/leucemia.html>

St. Jude Childrens Reserch Hospital. (2018). Quimioterapia para el cáncer infantil. Recuperado de <https://together.stjude.org/es-us/diagn%C3%B3stico-tratamiento/tratamiento/quimioterapia.html>

St. Jude Childrens Reserch Hospital. (2018). ¿Qué es la leucemia linfoblástica aguda? Recuperado de <https://together.stjude.org/es-us/acerca-del-c%C3%A1ncer-pedi%C3%A1trico/tipos/leucemia/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla.html>

Tejada, F., y Ruiz, M. (2010). Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Scielo*, 1695-6141.

The Nemours Foundation. (2018). Leucemia linfoblástica Aguda. Recuperado de <https://kidshealth.org/es/parents/all-esp.html>

UC San Diego Health. (2018). Chemotherapy-Related Mouth Mucositis in Children. Recuperado de <https://myhealth.ucsd.edu/RelatedItems/90,P05844>

Wang, Y., Zeng, X., Yang, X., Que, J., Du, Q. Z., y Zou, J. (2021). Oral Health, Caries Risk Profiles, and Oral Microbiome of Pediatric Patients with Leukemia Submitted to Chemotherapy. *PubMed*, 6637503, 1-11.