



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**“MANIFESTACIONES EN MUCOSA ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
BAJO TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO. SCOPING REVIEW”**

Jennifer Alexandra Palacios Pereira

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Gina Pennacchiotti Vidal

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Francisca Gamboa Arellano

Adscrito a Proyecto PRIODO 18/005

Santiago - Chile

2022



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**“MANIFESTACIONES EN MUCOSA ORAL DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
BAJO TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO. SCOPING REVIEW”**

Jennifer Alexandra Palacios Pereira

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA

REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

CIRUJANO-DENTISTA

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Gina Pennacchiotti Vidal

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Francisca Gamboa Arellano

Adscrito a Proyecto PRIODO 18/005

Santiago - Chile

2022

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por apoyarme siempre en mis locas decisiones, por no dejarme caer con sus apapachos que llegaban en el momento exacto y por su amor tan incondicional. Sin ellos jamás habría logrado estar aquí, son mi motor, mi fuerza y mi orgullo.

A mis amigos de la universidad, que definitivamente fueron un soporte fundamental dentro de esta carrera, siempre estuvieron ahí para celebrar logros, secar lágrimas o simplemente darme un abrazo de ánimo cuando lo necesitaba. Gracias por tanto cariño, en especial a mis amiguitos Josefa, Nicolás, Mónica, Fernando y Miguel.

A mis perritas, Bimba, Blue, y en el cielo mi Princi. Fueron realmente importantes en este proceso, siempre lograron sacarme una sonrisa, hasta en los días más grises, se acostaban a mi lado, me entregaban calorcito y me acompañaban a estudiar durante largas horas de la noche.

A Isidora, mi eterna compañera de clínica, gracias por hacer mucho más entretenidas las jornadas, tenemos muchas anécdotas para recordar.

A Carolina, mi aliada, por todos estos años de amistad, por su cariño incondicional y por entregarme una alegría tan grande en un momento tan gris, mi bebé Eric.

A mis tíos, primos y amigos, que siempre estuvieron dispuestos a ser mis pacientes, confiando plenamente en mis capacidades, sin su ayuda esto habría sido mucho más difícil. Les estoy eternamente agradecida.

A la Dra. Camila Corral, gracias por su confianza y palabras de ánimo, trabajar juntas fue un arcoíris después de la tormenta.

A mis tutoras de tesis Dra. Gina Pennacchiotti y Dra. Francisca Gamboa, por su paciencia y compromiso, por acogerme y guiarme en este proceso final de mi carrera, motivándome siempre a ser agentes de cambio dentro de la odontología.

A los docentes y funcionarios de la facultad por su trabajo y entrega, especialmente a la Glorita y al Tío Nelson con la cholita, quienes con sus conversaciones y cariño hacían de la universidad, una mucho más bonita.

Finalmente, me quiero agradecer por mantenerme resiliente durante todos estos años, muchas veces la pena y frustración me superaron y quise abandonar, pero había una vocecita en mi cabeza que decía "Tú puedes", entonces me levantaba y daba lo mejor de mí otra vez. Estoy muy orgullosa de todo lo que he logrado y de la persona y profesional en que me he convertido.

Un besito al cielo, para mi nona y tatita.

Gracias infinitas.

ÍNDICE

1. RESUMEN	0
2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	1
2.1 Marco Teórico	1
2.1.1 Cáncer	1
2.1.2 Cáncer Infantil en Chile	1
2.1.3 Tipos de Cáncer Infantil	3
a. Leucemias	3
b. Linfomas	4
b.1. Linfoma de Hodgkin (LH)	4
b.2. Linfoma no Hodgkin (LNH)	4
c. Tumores sólidos de la infancia	5
d. Histiocitosis	5
2.1.4 Tratamientos del Cáncer Infantil	6
a. Quimioterapia	6
b. Radioterapia	7
c. Cirugía en Cáncer Pediátrico	7
d. Trasplante de médula ósea (TMO)	7
2.1.5 Complicaciones del tratamiento oncológico pediátrico	8
2.1.6 Complicaciones en tejidos blandos orales	8
2.2 Planteamiento del problema	10
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	11
3.1 Pregunta de Investigación	11
3.2 Objetivo General	11
3.3 Objetivos Específicos	11
4. METODOLOGÍA.	12
4.1 Criterios de Elegibilidad	12
4.1.1 Tipos de estudios seleccionados	12
4.1.2 Tipo de participantes	12
4.1.3 Tipo de intervenciones	12
4.1.4 Resultado	12
4.2 Estrategia de búsqueda	13
4.3 Selección de estudios	15
4.3.1 Criterios de inclusión	15

4.3.2 Criterios de exclusión	15
4.4 Extracción de datos.....	16
4.5 Calidad Metodológica de los Estudios.....	16
4.6 Análisis y Presentación de Datos	16
5. RESULTADOS.....	17
5.1 Resultados de la búsqueda	17
5.2 Descripción de los artículos incluidos.....	19
5.3 Terapia antineoplásica con mayor frecuencia de reporte de manifestaciones orales.....	20
5.4 Manifestaciones orales	24
5.4.1 Mucositis.....	25
5.4.1.1 Métodos de evaluación.....	25
5.4.1.2 Periodo de seguimiento	26
5.4.1.3 Incidencia.....	26
5.4.1.4 Tiempo de aparición	26
5.4.1.5 Severidad de mucositis.....	28
5.4.1.6 Zonas afectadas por mucositis.....	29
5.4.2 Xerostomía e Hiposalivación.....	30
5.4.3 Infecciones fúngicas.....	31
5.4.4 Infecciones virales	32
5.4.5 Lesiones Ulcerosas	34
5.4.6 Otras manifestaciones.....	34
6. DISCUSIÓN	35
6.1 Terapia antineoplásica con mayores reportes de manifestaciones orales	35
6.2 Manifestaciones orales	36
6.3 Tiempo de aparición de manifestaciones orales	43
7. CONCLUSIÓN	45
REFERENCIAS.....	46
ANEXOS	55

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer infantil es una enfermedad poco común, sin embargo, mundialmente se considera una de las principales causas de mortalidad. En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento, como la intensificación de las dosis y combinación de terapias, gracias a esto las tasas de supervivencia han aumentado significativamente. Estos avances traen consigo el aumento de los efectos secundarios incluyendo las manifestaciones bucales. Estas pueden ser graves y en algunos casos lleva a modificar el tratamiento e incluso suspenderlo. El objetivo de esta revisión es determinar tipo y frecuencia de manifestaciones en mucosa oral de pacientes pediátricos oncológicos bajo tratamiento antineoplásico a través de una revisión scoping.

Metodología: Se realizó una búsqueda según la metodología scoping del Joanna Briggs Institute en bases de datos electrónicas MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, Science Direct, LILACS, Scopus, SciELO, y una revisión manual para identificar estudios pertinentes no pesquizados. Se incluyeron estudios de cohortes (EC), estudios transversales (ET), casos controles (CC), series de casos (SC) y reportes de casos (RC), publicados durante los últimos 20 años, en idioma inglés, español y portugués.

Resultados: Se encontraron 1467 artículos, se evaluaron 69 y se seleccionaron 34 según criterios establecidos. Veintidós EC, seis ET, tres CC, dos RC, 1 SC. Los diagnósticos de los estudios correspondían a neoplasias hematológicas y tumores sólidos. En cuanto al tratamiento, la quimioterapia fue la más utilizada. Se encontraron reportes de 14 diferentes manifestaciones orales. Las reportadas con mayor frecuencia y con mayores valores de prevalencia fueron: mucositis (76,9%), xerostomía (89,9%), candidiasis (30%) y lesiones ulcerosas (86%). Otras manifestaciones corresponden a herpes recurrente, petequias, palidez en mucosa, hiposalivación, equimosis, labios secos, queilitis, gingivostomatitis herpética primaria, hemorragias y varicela.

Conclusión: Las manifestaciones orales son un efecto secundario frecuente en niños con terapia antineoplásica, su correcta identificación y cuidados permiten que el paciente mantenga una mejor calidad de vida durante el tratamiento. Se

necesitan más estudios que describan estas manifestaciones y que ocupen instrumentos estandarizados para evaluarlas. Es fundamental que a futuro se cree un protocolo de cuidados orales para pacientes oncológicos bajo tratamiento antineoplásico.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

2.1 Marco Teórico

2.1.1 Cáncer

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), una de las características que define el cáncer es la generación rápida de células anormales que crecen y se desarrollan sin límites, pudiendo invadir zonas adyacentes del organismo o diseminarse a otros órganos en un proceso que da lugar a la formación de metástasis, siendo esta la principal causa de muerte por cáncer (OMS, 2018).

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo; en 2015, ocasionó 8,8 millones de defunciones. En adultos los cinco tipos de cáncer que causan un mayor número de fallecimientos son los siguientes: pulmonar, hepático, colorrectal, gástrico y mamario. El consumo de tabaco y de alcohol, la mala alimentación y la inactividad física son los principales factores de riesgo (OMS, 2021).

En niños, los tipos y causas del cáncer son diferentes a lo observado en adultos, como se describe a continuación.

2.1.2 Cáncer Infantil en Chile

El cáncer infantil se describe como la enfermedad diagnosticada en menores de 15 años, siendo una patología rara en la infancia. Las estimaciones de incidencia a nivel del mundo occidental llegan a cifras entre 110 a 150 por millón de niños menores de 15 años (Fajardo y cols., 1999). Los tipos de cáncer infantil más comunes son las leucemias, en particular la leucemia linfoblástica aguda, tumores del sistema nervioso central y los linfomas. En la figura 1 se muestra la distribución porcentual de los tipos de cáncer en menores de 15 años en Chile (MINSAL, 2015).

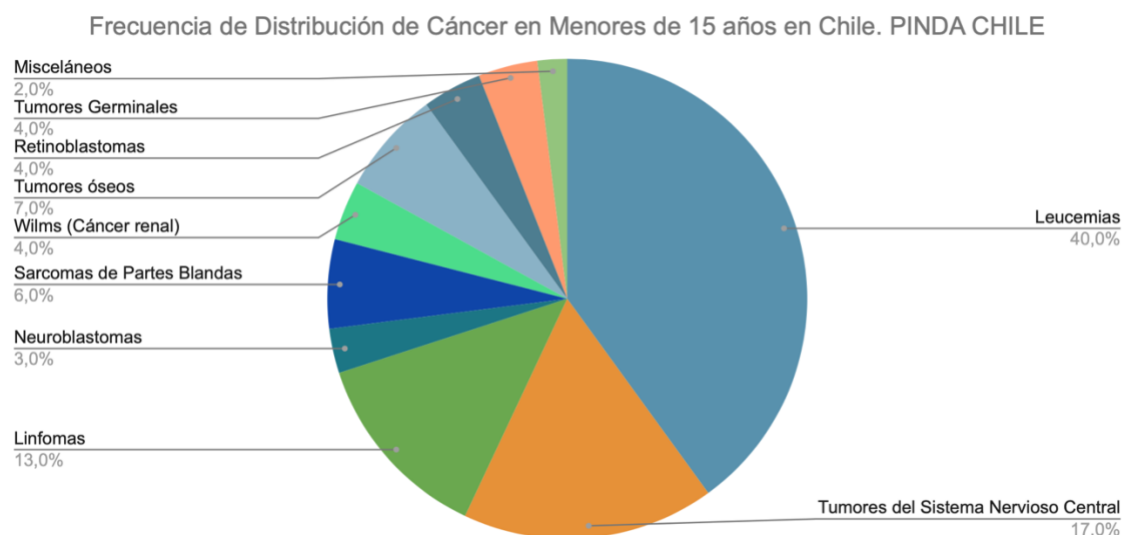


Figura 1. Frecuencia de distribución de cáncer en menores de 15 años en Chile (MINSAL, 2015).

Durante los últimos años el cáncer se ha posicionado como una causa importante de mortalidad en todos los grupos etarios de la infancia, llegando en Chile a presentarse en el 4.8% el año 2003. Además, representa el 18% de las causas de fallecimiento en los niños mayores de 5 años, siendo la segunda causa de muerte y la primera por patología, ya que sólo está precedida por accidentes (Campbell, 2005).

En Chile, la incidencia nacional es de 128,2 por millón de niños en el quinquenio 2007-2011, cifra entregada por la vigilancia de cáncer realizada a través del Registro Nacional de Cáncer Infantil de Chile-RENCI (MINSAL, 2018).

En el año 1978 se creó el primer grupo nacional para el estudio y tratamiento del cáncer infantil, Grupo Oncológico Pediátrico Chileno (GOPECH), posteriormente, en el año 1987 se crea el Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) dependiente del Ministerio de Salud, que ha permitido la generación de protocolos de tratamiento y financiamiento para los niños y niñas usuarios del sistema público de salud afectados por cáncer (MINSAL, 2018).

Desde el año 2005 todos los cánceres en menores de 15 años pasan a formar parte de las Garantías Explícitas en Salud (GES), cubriendo acciones de diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y seguimiento, con lo cual se garantiza el acceso, la oportunidad y el financiamiento de todas las prestaciones para los niños con cáncer (MINSAL, 2018).

El Departamento de Epidemiología, en el año 2006, da inicio al Registro Nacional de Cáncer Infantil (RENCI), lo que permite conocer información de todos los casos nuevos, en menores de 15 años, diagnosticados o tratados en establecimientos públicos o privados (MINSAL, 2018).

Anualmente se diagnostican entre 400 a 480 casos nuevos de cáncer al año en menores de 15 años, y el Sistema Público de Salud, a través del PINDA, trata entre 350 y 380 casos nuevos al año, es decir, 70 a 85% de todos los casos del país (Becker, 2003).

2.1.3 Tipos de Cáncer Infantil

Los cánceres del niño generalmente tienen signos y síntomas inespecíficos, no afectan a epitelios y se presentan en localizaciones anatómicas profundas. Todo esto dificulta en la práctica clínica las técnicas de detección precoz, tan útiles en algunos cánceres del adulto. Debido a esto, en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico del cáncer infantil se hace a través de hallazgos imagenológicos y/o clínicos y con relativa frecuencia en fases avanzadas de la enfermedad (Cabrerizo-Merino y Oñate-Sánchez, 2005).

a. Leucemias

La leucemia es un grupo de enfermedades malignas de la médula ósea que provoca una proliferación clonal incontrolada de leucocitos inmaduros. La proliferación se origina en la médula ósea y desde ahí se disemina a la sangre periférica, bazo, ganglios y el resto de los tejidos. Es la neoplasia maligna de células madre hematopoyéticas más frecuente en la infancia, puede presentarse a cualquier edad, pero es más común en niños entre 2 y 6 años (Meneghello, 2011).

Esta enfermedad se clasifica en aguda y crónica (en niños el 98% son agudas) y estas se subdividen en:

- **Leucemia linfoblástica aguda (LLA)**, es el diagnóstico de cáncer más frecuente en niños, se caracteriza por ser un cáncer de rápido crecimiento de las células productoras de linfocitos (linfoblastos) (Meneghello, 2011).
- **Leucemia mieloide aguda (LMA)**, es un cáncer de rápido crecimiento que se origina a partir de los diferentes tipos de células inmaduras de la médula ósea (Mieloblastos, Monoblastos, Eritroblastos, Megacarioblastos) (Meneghello, 2011).

b. Linfomas

b.1. Linfoma de Hodgkin (LH)

Corresponde a una neoplasia maligna caracterizada por una infiltración celular pleomórfica con células gigantes multinucleadas (de Reed-Sternberg). La incidencia se relaciona con la edad y es mayor entre los 15 y 18 años. En general, el uso de quimioterapia y radioterapia de dosis baja dirigida a las áreas involucradas es la preferencia para tratar a niños porque disminuyen los efectos nocivos de ambas modalidades (Meneghello, 2011).

Alrededor del 90 al 95% de los niños con linfoma de Hodgkin pueden curarse, cuando son diagnosticados de manera oportuna y reciben el tratamiento adecuado (Meneghello, 2011).

b.2. Linfoma no Hodgkin (LNH)

Se define como un conjunto de enfermedades linfoproliferativas que se caracterizan por ser neoplasias de crecimiento muy rápido. Es fundamental que el diagnóstico sea precoz para iniciar el tratamiento lo más temprano posible, ya que el pronóstico está en relación con el volumen de masa tumoral. El LNH ocurre con mayor frecuencia en la segunda década de vida y no es muy común en niños menores de 3 años. Con los tratamientos actuales, alrededor del 80% de los niños y adolescentes con LNH sobreviven por lo menos 5 años (Meneghello, 2011).

La OMS ha clasificado a los LNH sobre la base de su fenotipo (estirpes B, T o NK) y diferenciación (inmaduro frente a maduro) (Meneghello, 2011).

c. Tumores sólidos de la infancia

Los Tumores Sólidos corresponden a la presencia de una masa sólida formada por células neoplásicas, ubicada en cualquier sitio anatómico y de diferentes tipos histológicos. Todos estos tumores pueden presentarse aislados o con metástasis (MINSAL, 2015).

Los tumores infantiles presentan una cinética celular caracterizada por un rápido desarrollo con una fracción celular de crecimiento muy alta, lo que les confiere esa gran facilidad para invadir de forma difusa, múltiples tejidos y órganos en fases muy tempranas de la enfermedad (Cabrerizo-Merino y Oñate-Sánchez, 2005).

Se pueden clasificar de la siguiente manera, según su localización:

- Tumores del sistema nervioso central
- Sarcomas Pediátricos
- Tumores Renales
- Neuroblastomas
- Retinoblastoma
- Tumores de células germinales (Cabrerizo-Merino y Oñate-Sánchez, 2005).

d. Histiocitosis

Las histiocitosis representan un grupo de trastornos que tienen en común la infiltración de monocitos, macrófagos y células dendríticas en los tejidos afectados. Son enfermedades poco frecuentes, de predominio en la edad infantil, con gravedad y pronósticos diversos según los tejidos y/u órganos afectados (Meneghello, 2011).

Las nomenclaturas más usadas actualmente se toman de la clasificación de la OMS 1999 que los agrupa en:

- Clase I: Histiocitosis de Células de Langerhans.
- Clase II: Histiocitosis de células no Langerhans
- Clase III: Trastornos malignos (Meneghello, 2011).

2.1.4 Tratamientos del Cáncer Infantil

El tratamiento del cáncer infantil combina, según el tipo de neoplasia, factores de riesgo y pronóstico, diversas modalidades terapéuticas tales como: cirugía, radioterapia, quimioterapia y trasplante de médula ósea (Becker, 2003).

En sus fases iniciales, el tratamiento busca conseguir una remisión de la enfermedad, esta etapa es imprescindible para su curación. Es necesario coordinar la relación de dosis y tiempo del tratamiento para que este sea efectivo con bajos valores de toxicidad. Desgraciadamente la mayoría de los tratamientos eficaces conllevan toxicidad y efectos colaterales que son necesarios de conocer para poder adoptar medidas que los minimicen (Becker, 2003).

A continuación, se describen las distintas opciones de tratamiento:

a. Quimioterapia

Corresponde a un tratamiento que incluye un grupo heterogéneo de fármacos que ayudan a detener el crecimiento desordenado de las células cancerosas. Existen diferentes mecanismos de acción que intervienen en las distintas fases del ciclo celular, estructura y/o la función de los ácidos nucleicos (Vargas, 2000). Estos fármacos pueden ser administrados por diferentes vías, como son: endovenosa, oral, subcutánea, intraarterial o intratecal (St. Jude Children's Research Hospital, 2018)

La quimioterapia suele involucrar varias dosis de tratamiento en un periodo determinado. Estos tratamientos se administran en ciclos según un programa específico definido por un equipo médico. Un ciclo de quimioterapia corresponde a la cantidad de días seguidos de tratamiento más la cantidad de días de descanso. El objetivo del programa es maximizar la función del medicamento y darle al cuerpo la posibilidad de recuperarse (St. Jude Children's Research Hospital, 2018).

El tratamiento quimioterapéutico se usa ampliamente tanto en esquemas de agente único o en combinación con otros fármacos y otras modalidades de tratamiento como cirugía o radioterapia (Rühle y cols., 2018).

La gran desventaja de los agentes quimioterapéuticos es su toxicidad, que se explica por su mecanismo de interferencia en el ciclo celular, especialmente en

aquellas células que tienen una mayor tasa de replicación: sistema hematopoyético (anemia, neutropenia, trombocitopenia), sistema digestivo (mucositis, diarrea, tiflitis), piel y fanéreos (alopecia, dermatitis), gónadas después de la pubertad (esterilidad) (Vargas, 2000).

b. Radioterapia

La radioterapia es la aplicación de radiaciones electromagnéticas denominadas rayos “x” o rayos “gamma”, con el fin de eliminar el crecimiento celular anormal o descontrolado. Su efecto principal es la ruptura del material genético de las células, lo que conduce a detener la multiplicación celular y producir su muerte (Thorp, 2013).

La radioterapia se utiliza como tratamiento curativo en tumores malignos y benignos localizados, también como tratamiento previo y/o posterior a la cirugía o quimioterapia, o en algunos casos se realiza de manera simultánea con la quimioterapia, sensibilizando células tumorales al efecto de la radiación, potenciando su destrucción. En cuidados paliativos se usa la radioterapia para calmar el dolor (Acuña-Navas y Rodríguez-Rodríguez, 2021).

La radioterapia se puede aplicar de diferentes formas, la más utilizada es la teleterapia, que consiste en aplicar radiación desde fuera del niño(a) mediante una máquina que produce la irradiación. Otra forma es colocar fuentes de radiación directamente en el tumor, conocido como braquiterapia (Thorp, 2013).

c. Cirugía en Cáncer Pediátrico

La cirugía radical se realiza en ciertos tipos de tumores sólidos o linfomas, en los que su tamaño, localización y diagnóstico lo permite. De lo contrario la cirugía puede formar parte de un proceso diagnóstico o en combinación con otras terapias antineoplásicas (Instituto Nacional del Cáncer, 2015).

d. Trasplante de médula ósea (TMO)

El TMO consiste en la infusión endovenosa de células progenitoras del sistema hematopoyético. La fuente de progenitores hematopoyéticos puede ser un donante histocompatible (allogénico) o bien del mismo paciente (autólogo) en patologías malignas que no comprometen la médula ósea (St. Jude Children's Research Hospital, 2018).

Los objetivos del TMO pueden ser:

- Aportar un nuevo sistema hematopoyético y linfático para corregir una patología.
- Rescatar células progenitoras de un paciente con cáncer que recibirá altas dosis de quimioterapia y/o, radioterapia.
- Tratar neoplasias agresivas que no responden a los esquemas terapéuticos convencionales (Instituto Nacional del Cáncer, 2012).

2.1.5 Complicaciones del tratamiento oncológico pediátrico

Actualmente, casi el 75% de los niños diagnosticados con cáncer en la infancia, sobreviven a la enfermedad. Pese a esto, los pacientes pediátricos con cáncer tienen mayor riesgo de complicaciones que amenazan su vida, posiblemente debidas a la enfermedad subyacente y al tratamiento intensivo contra el cáncer (Enskär y Berterö, 2010).

La mayoría de los protocolos de tratamiento para el cáncer pediátrico producen episodios repetitivos de insuficiencia medular que afectan las tres series de la sangre generando **anemia y trombocitopenia**. Una gran cantidad de medicamentos antineoplásicos producen **náuseas y vómitos** durante la administración (Meneghello, 2011).

La **neutropenia febril** es otra de las frecuentes complicaciones agudas que pueden presentar los pacientes pediátricos. La intensidad y duración de la neutropenia es el principal factor de riesgo reconocible para infecciones bacterianas y fúngicas (Meneghello, 2011).

El uso de fármacos citotóxicos se asocia a **anorexia**, esto puede determinar un estado de desnutrición de moderado a grave, por lo que se requiere de una intervención nutricional (Meneghello, 2011).

2.1.6 Complicaciones en tejidos blandos orales

El tratamiento intensivo de una enfermedad maligna puede producir efectos tóxicos inevitables en las células normales. La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos de la quimioterapia y de la radioterapia. Este riesgo es el resultado de varios factores, como las tasas altas de renovación celular de la

mucosa y de la microflora compleja y diversa (Instituto Nacional del Cáncer, 2020).

A continuación, se describen algunas de las manifestaciones orales encontradas en la literatura, donde la mayoría de los estudios son realizados en pacientes adultos.

Mucositis: La mucositis oral (MO) es una condición iatrogénica de cambios inflamatorios eritematosos que ocurren generalmente en las superficies bucales y labiales de los pacientes que reciben terapia contra el cáncer. Clínicamente, esta condición comienza como un eritema que puede progresar a úlcera dolorosa (Figueiredo y cols., 2010).

Las úlceras causadas por la mucositis pueden ser una fuente importante de infección sistémica, además, puede comprometer la nutrición, la higiene oral y la capacidad de comunicación, lo que muchas veces lleva a interrumpir el tratamiento, provocando un mal pronóstico general relacionado con la curación del cáncer (Ribeiro y cols., 2015).

Hipofunción de glándulas salivales y Xerostomía: Cuando los pacientes reciben radiación en las regiones de cabeza y cuello, las glándulas salivales suelen recibir una dosis elevada de radiación, lo que provoca una disminución progresiva de la secreción salival y a largo plazo puede generar cambios en el tejido salival debido a la pérdida de células acinares, alteración del conducto epitelial y fibrosis (Vives-Soler y cols., 2017).

Ageusia y Disgeusia: Corresponden a la pérdida casi completa del sentido del gusto y a la alteración en la percepción del gusto respectivamente. Muchos pacientes presentan estas alteraciones que provocan la pérdida del apetito y aversión a algunas comidas. En ocasiones, se producen como efecto secundario de la quimioterapia, que puede provocar sabor ácido o metálico en la boca e inducir alteraciones en la percepción de los olores de los alimentos que pueden desencadenar vómitos cuando se perciben (Irvine y cols., 2014).

Enfermedades Infecciosas: Estas pueden ser bacterianas, víricas, como lo son las infecciones causadas por el virus del herpes simple (VHS), el virus de la

varicela zóster (VVZ), el virus de Epstein-Barr (VEB) o por citomegalovirus (CMV), y también pueden ser micóticas representadas principalmente por la candidiasis. Su incidencia depende del estado oral del paciente previo al tratamiento antineoplásico, a la duración y gravedad de la neutropenia y del uso de regímenes profilácticos (Sonis y Fey, 2002).

Odinofagia: Corresponde al dolor durante la deglución. La quimioterapia y radioterapia de cabeza y cuello pueden afectar a la mucosa esofágica limitando o impidiendo la alimentación oral (Peña, 2006).

Todas estas complicaciones son de mayor preocupación en la edad infantil, ya que la literatura indica una mayor incidencia y gravedad de patología aguda oral a esta edad, debido a una cinética celular más acelerada (Rubinstein y cols., 2017).

2.2 Planteamiento del problema

El cáncer infantil a pesar de ser una enfermedad poco común se considera una de las principales causas de mortalidad en el mundo. La probabilidad de sobrevivencia depende principalmente de un diagnóstico temprano y preciso y del acceso a los tratamientos adecuados (Lam y cols., 2019).

Afortunadamente, en los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento del cáncer infantil, como la intensificación de las dosis y combinación de terapias, gracias a esto las tasas de supervivencia han aumentado significativamente (Organización Panamericana de la Salud, 2014). Sin embargo, esto trae consigo el aumento de los efectos secundarios incluyendo entre ellos, las manifestaciones bucales como lo son las mucositis, infecciones virales, fúngicas o bacterianas, xerostomía, entre otras. Estas manifestaciones pueden ser graves y afectar funciones como la fonación, la masticación y la deglución. En algunos casos la gravedad lleva a modificar el tratamiento e incluso suspenderlo (Singh y cols., 2019).

Las manifestaciones orales pueden presentarse a cualquier edad, sin embargo, la literatura indica que en la edad infantil existe una mayor incidencia y gravedad

de patología aguda oral, debido a una cinética celular más acelerada (Rubinstein y cols., 2017). A pesar de esto, se ha encontrado una gran cantidad de reportes en relación con la población adulta versus niños y adolescentes.

Bajo este contexto, es necesario realizar una revisión exploratoria que intente recopilar información relacionada a la aparición de manifestaciones orales en niños con terapia antineoplásica, con el fin de que el odontólogo pueda diagnosticar precozmente y tratar de manera oportuna y adecuada dichas manifestaciones.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

3.1 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las manifestaciones en mucosa oral que presentan los pacientes pediátricos bajo tratamiento antineoplásico?

3.2 Objetivo General

Determinar tipo y frecuencia de manifestaciones en mucosa oral de pacientes pediátricos oncológicos bajo tratamiento antineoplásico a través de una revisión scoping.

3.3 Objetivos Específicos

- 3.3.1 Explorar en cual terapia antineoplásica existe mayor frecuencia de reporte de manifestaciones a nivel de mucosa oral en pacientes pediátricos oncológicos.
- 3.3.2 Determinar cuál es la manifestación en mucosa oral de pacientes pediátricos oncológicos bajo terapia antineoplásica con mayor prevalencia.
- 3.3.3 Identificar el momento en que se inician los efectos adversos en la mucosa oral de pacientes pediátricos oncológicos.

4. METODOLOGÍA.

En este trabajo de investigación se realizó una revisión scoping de la literatura de acuerdo a la guía metodológica del Joanna Briggs Institute (JBI) para revisiones scoping, descrita en el manual de síntesis de evidencia JBI (Peters y cols., 2020) y respetando la lista de verificación de la extensión PRISMA para revisiones scoping (PRISMA-ScR) (Tricco y cols, 2018). Esta revisión scoping se encuentra adscrita al proyecto PRIONO 18/005.

4.1 Criterios de Elegibilidad

4.1.1 Tipos de estudios seleccionados

En esta revisión se incluyeron estudios observacionales descriptivos (reportes de casos, series de casos, transversales) y estudios observacionales analíticos (casos y controles, de cohorte prospectivos y retrospectivos). Publicados durante los últimos 20 años, en idioma inglés, español o portugués y que cumplieron con criterios de inclusión y exclusión.

4.1.2 Tipo de participantes

Pacientes con edad igual o menor a 18 años, diagnosticados con algún tipo de cáncer hasta los 15 años y que hayan recibido tratamiento antineoplásico.

4.1.3 Tipo de intervenciones

Tratamiento antineoplásico ya sea quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplante de células hematopoyéticas o terapia combinada.

4.1.4 Resultado

Presentación a corto o largo plazo de manifestaciones en mucosa oral de pacientes pediátricos oncológicos bajo tratamiento antineoplásico.

4.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda hasta el 14 de Mayo del 2021 en la literatura electrónica para identificar estudios potencialmente relevantes en las siguientes bases de datos: Pubmed (MEDLINE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, ScienceDirect, LILACS, Scopus, SciELO.

La estrategia de búsqueda utilizó una combinación de términos MeSH y términos de texto libre en conjunto con los términos booleanos “AND”, “OR” y “NOT”, utilizando como palabras claves: “pediatric cancer”, “chemotherapy” “radiotherapy”, “Antineoplastic Agents”, “Bone Marrow Transplantation”, “Mucositis”, “Oral manifestation”, “Oral health”, “Oral lesions”, “Candidiasis”, “oral ulcer”, “xerostomia”, “stomatitis”, “Mouth Mucosa” (Tabla 1).

Se incluyeron artículos publicados durante los últimos 20 años, en idioma español, inglés y portugués y con disponibilidad de texto completo. Finalmente, se realizó una búsqueda manual en las referencias bibliográficas de los estudios preseleccionados para pesquisar artículos no encontrados por la búsqueda electrónica.

Tabla 1. Algoritmos de búsqueda por cada base de datos y número de artículos encontrados al día 14 de Mayo de 2022.

Base de Datos	Algoritmo de búsqueda	N.º artículos
Pubmed	(((pediatric cancer) OR (pediatrics[MeSH Terms])) AND (((((((((((chemotherapy) OR (radiotherapy)) OR (Antineoplastic Agents)) OR (Bone Marrow Transplantation)) OR (Antineoplastic Agents[MeSH Terms])) OR (Antineoplastic Agents/adverse effects[MeSH Terms])) OR (Radiotherapy[MeSH Terms])) OR (Radiotherapy/adverse effects[MeSH Terms])) OR (Radiotherapy/complications[MeSH Terms])) OR (Bone Marrow Transplantation[MeSH Terms])) AND (((((((((((Mucositis) OR (oral manifestation)) OR (oral health)) OR (oral lesions)) OR (candidiasis)) OR (ulcer)) OR (xerostomia)) OR (stomatitis)) OR (Mucositis[MeSH Terms])) OR (candidiasis[MeSH Terms])) OR (Oral Ulcer[MeSH Terms])) OR (Oral Manifestations[MeSH Terms])) OR (Oral Health[MeSH Terms])) OR (Xerostomia[MeSH Terms])) OR (Stomatitis[MeSH Terms])) OR (Mouth Mucosa/drug effects[MeSH Terms])) OR (Mouth Mucosa/radiation effects[MeSH Terms])) NOT (((Review) OR (efficacy)) OR (Prevention))	1069
Scielo	((pediatric cancer) AND ((chemotherapy) OR (radiotherapy) OR (Antineoplastic Agents) OR (Bone Marrow Transplantation)) AND ((Mucositis) OR (oral manifestation) OR (oral health) OR (oral lesions) OR (candidiasis) OR (ulcer) OR (xerostomia) OR (stomatitis)))	6
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("pediatric cancer") AND (("chemotherapy") OR ("radiotherapy") OR ("Antineoplastic Agents") OR ("Bone Marrow Transplantation")) AND (("Mucositis") OR ("oral manifestation") OR ("oral health") OR ("oral lesions") OR ("candidiasis") OR ("ulcer") OR ("xerostomia") OR ("stomatitis")))	68
Lilacs	((pediatric cancer) AND ((chemotherapy) OR (radiotherapy) OR (antineoplastic agents) OR (bone marrow transplantation)) AND ((mucositis) OR (oral manifestation) OR (oral health) OR (oral lesions) OR (candidiasis) OR (ulcer) OR (xerostomia) OR (stomatitis)))	27
ScienceDirect	(((“pediatric cancer”) AND ((“Antineoplastic Agents”) OR (“chemotherapy”) OR (“radiotherapy”)) AND ((“Mucositis”) OR (“oral manifestation”) OR (“oral health”)))	153
Cochrane	((MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees) OR (pediatric cancer)) AND ((chemotherapy) OR (radiotherapy) OR (Antineoplastic Agents) OR (Bone Marrow Transplantation) OR (MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Antineoplastic Agents] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE]) OR (MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees and with qualifier(s): [adverse effects - AE]) OR (MeSH descriptor: [Radiotherapy] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees)) AND ((Mucositis) OR (oral manifestation) OR (oral health) OR (oral lesions) OR (candidiasis) OR (ulcer) OR (xerostomia) OR (stomatitis) OR (MeSH descriptor: [Mucositis] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Candidiasis] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Oral Ulcer] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Oral Manifestations] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Oral Health] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Xerostomia] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Stomatitis] explode all trees) OR (MeSH descriptor: [Mouth Mucosa] explode all trees and with qualifier(s): [drug effects - DE]) OR (MeSH descriptor: [Mouth Mucosa] explode all trees and with qualifier(s): [radiation effects - RE])	141

4.3 Selección de estudios

Se exportó el total de referencias encontradas en las bases de datos al gestor de citas EndNote® v.20, en donde se eliminaron de manera automática los duplicados. Posteriormente se transfirió el total de referencias a un documento Excel para la selección de los artículos.

El primer revisor (J.P) evaluó títulos y resúmenes del total de artículos seleccionados, clasificando aquellos que cumplían con los criterios de inclusión. Estos fueron revisados por las otras dos revisoras (G.P y F.G) y confirmaron su clasificación.

Posteriormente, todos los revisores evaluaron el texto completo de los estudios preseleccionados para obtener los artículos definitivos según los criterios de inclusión y exclusión.

4.3.1 Criterios de inclusión

- Estudios clínicos que describen manifestaciones en mucosa oral
- Estudios realizados en pacientes con edad igual o menor a 18 años
- Estudios con pacientes diagnosticados con cáncer antes de los 15 años y que hayan recibido algún tipo de terapia antineoplásica (quimioterapia, radioterapia, trasplante de células hematopoyéticas, cirugía, terapia combinada)

4.3.2 Criterios de exclusión

- Tesis, revisiones sistemáticas, estudios in vitro o en animales
- Estudios que no se relacionen con salud oral
- Estudios que no describen manifestaciones en mucosa oral
- El diagnóstico de las manifestaciones no es claro o el estudio clínico no fue realizado por un profesional de la salud
- Estudios donde los pacientes solo han sido tratados con cirugía y/o radioterapia en un área localizada que no involucra la región cabeza y cuello
- Misma cohorte de un estudio ya incluido

4.4 Extracción de datos

Se elaboró una tabla de datos en Microsoft Excel®, con las siguientes variables: título, autor, año de publicación, país de estudio, tipo de estudio, número de participantes, edad de los participantes, diagnóstico de los participantes, tipo de terapia antineoplásica utilizada, tiempo de seguimiento, método del estudio de mucosa oral, tipo de manifestación oral, descripción de la manifestación oral.

Se extrajeron los datos y fueron verificados por dos revisoras (G.P y F.G). En caso de desacuerdo se llegó a un consenso entre las tres revisoras.

4.5 Calidad Metodológica de los Estudios

La evaluación de la calidad metodológica en las revisiones scoping generalmente no se realiza, debido a que los diseños de investigación a menudo son diversos y los resultados no se analizan a fondo para evaluar el riesgo de sesgo. Por estos motivos es que en esta revisión no se evaluó la calidad metodológica.

4.6 Análisis y Presentación de Datos

Se realizó un análisis descriptivo de los datos presentándolos en tablas acompañados de una descripción narrativa para su mejor comprensión. Debido a lo amplio del objetivo, las características de los participantes (múltiples diagnósticos) y las diferentes intervenciones (quimioterapia, radioterapia, cirugía, trasplante de células hematopoyéticas, terapia combinada) la presentación de los resultados también será amplia.

5. RESULTADOS

5.1 Resultados de la búsqueda

Se obtuvo un total de 1467 artículos, 1069 de ellos se encontraron en Pubmed, 6 en Scielo, 68 en Scopus, 27 en LILACS, 153 en ScienceDirect, 141 en Cochrane y 3 fueron incorporados de manera manual. Luego de eliminar duplicados, se obtuvieron 1392 registros, de los que 1323 fueron excluidos al examinar títulos y resúmenes debido a que no cumplían con criterios de inclusión. Finalmente 69 artículos fueron evaluados a texto completo, y tras una discusión entre las tres revisoras, se excluyeron 35 artículos (Anexo 1) por los siguientes motivos descritos a continuación:

- 1 artículo se encontraba en idioma chino
- 3 artículos estudiaban la misma cohorte que un estudio ya incluido
- 5 artículos incluían población adulta
- 1 artículo correspondía a una tesis
- 8 artículos tenían como diagnóstico principal la mucositis, pero estudiaban otros aspectos como calidad de vida, factores de riesgo, prevención, tratamiento o cuidados bucales
- 4 artículos incluían pacientes sin diagnósticos de cáncer
- 9 artículos no evalúan lesiones en mucosa oral
- 2 artículos no mencionan el método para diagnosticar lesiones en boca
- 1 artículo no especifica qué tipo de tratamiento antineoplásico utiliza
- 1 artículo es sobre la enfermedad injerto contra huésped

Quedando así 34 artículos seleccionados definitivamente para su análisis en esta revisión (Figura 2).

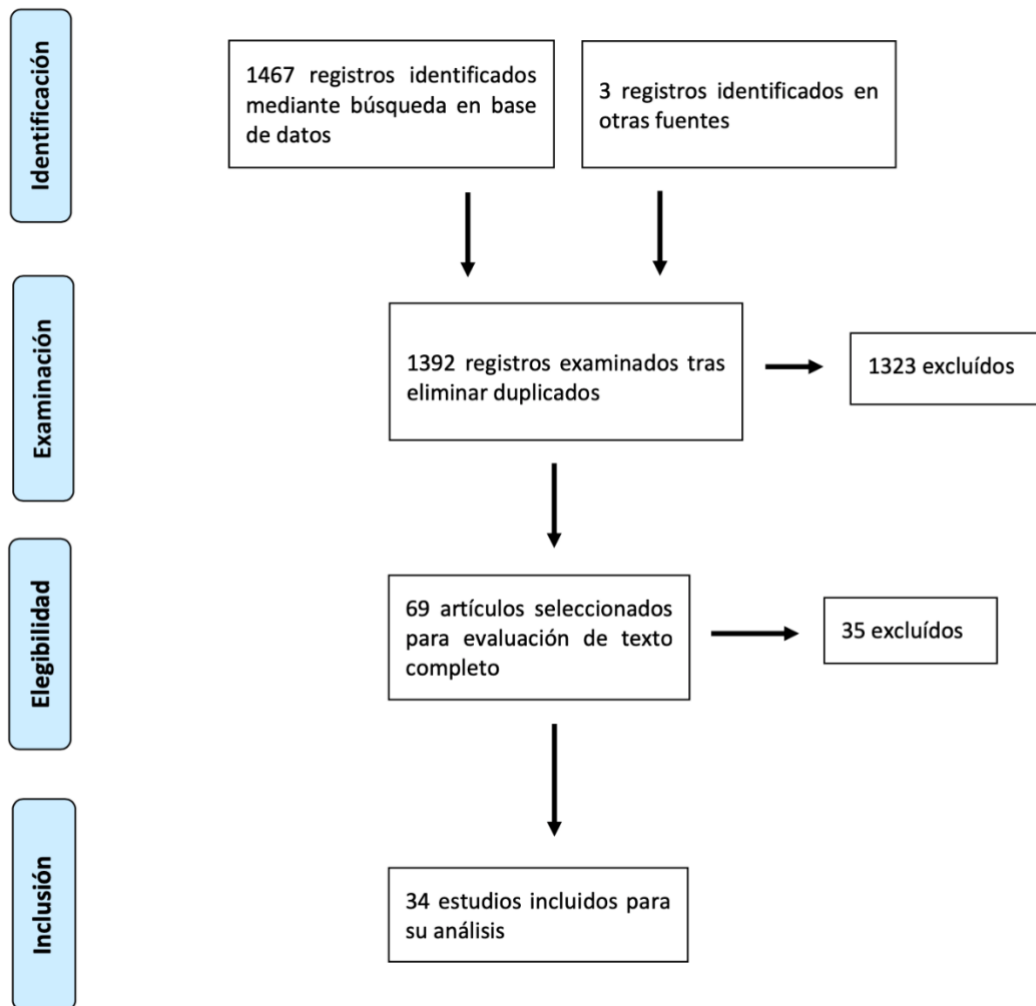


Figura 2. Diagrama de flujo de las fases del proceso de selección de estudios, según las directrices PRISMA.

5.2 Descripción de los artículos incluidos

Los artículos incluidos en esta revisión fueron publicados desde el año 2003 hasta el 2021, y veintiséis de ellos se publicaron durante los últimos diez años, lo que equivale a un 76,4% del total.

Respecto al país de publicación se encontró que el 41,2% de los artículos fueron publicados en Brasil (n=14), siendo el país con mayor evidencia encontrada. Luego le siguen Chile y China, con 3 estudios cada uno. En Australia se encontraron 2 artículos, y en el resto de los países descritos en la tabla se encontró un artículo publicado por cada uno de ellos (Tabla 2).

Tabla 2. País de publicación de los artículos analizados.

País de publicación	N.º de Artículos	%
Brasil	14	41,2
Chile	3	8,8
China	3	8,8
Australia	2	5,9
México	1	2,9
Hungría	1	2,9
Japón	1	2,9
Taiwán	1	2,9
Turquía	1	2,9
Marruecos	1	2,9
Egipto	1	2,9
Italia	1	2,9
Arabia Saudita	1	2,9
Ecuador	1	2,9
Irak	1	2,9
Estados Unidos	1	2,9

La mayoría de los artículos incluidos correspondían a estudios de cohorte (n=22, 64,7%), pero también se incluyeron estudios transversales (n=6, 17,6%), casos controles (n=3, 8,8%), reportes de casos (n=2, 5,9%) y un estudio de serie de casos (Tabla 3).

Con relación a la edad de los pacientes estudiados, en dos artículos ésta no se especifica, y solo mencionan que son pacientes pediátricos. En los demás estudios el rango etario de los pacientes pediátricos es muy amplio, incluyendo pacientes infantiles y adolescentes en sus muestras.

En 16 artículos el diagnóstico de los pacientes se clasificó en dos grandes grupos: tumores sólidos y neoplasias hematológicas, siendo estas últimas las más frecuentes. En 12 artículos el diagnóstico de los pacientes correspondía exclusivamente a neoplasias hematológicas, siendo el más frecuente la leucemia linfoblástica aguda. En 3, el diagnóstico fue cáncer nasofaríngeo. En sólo 2 artículos no se define el diagnóstico de los pacientes, pero especifican que son pacientes oncológicos tratados con quimioterapia (Tabla 3).

5.3 Terapia antineoplásica con mayor frecuencia de reporte de manifestaciones orales

Respondiendo al primer objetivo específico, en 26 artículos los pacientes se trataron exclusivamente con quimioterapia y en ellos se reportó la aparición de: mucositis, xerostomía, herpes recurrente, candidiasis, úlceras, petequias y palidez de la mucosa, hiposalivación, equimosis, labios secos, queilitis, gingivoestomatitis herpética, hemorragias y varicela.

En 5 estudios se utilizó la combinación de quimioterapia más radioterapia, y se reportó en ellos la aparición de mucositis, xerostomía, hiposalivación y herpes recurrente.

En 2 artículos se trató con quimioterapia, radioterapia y cirugía y en 1 con quimioterapia, radioterapia y trasplante de células hematopoyéticas, en ambas combinaciones de tratamientos se reportó la aparición de mucositis.

El resumen de las características de los 34 artículos incluidos se encuentra descrito en la Tabla 3 y la identificación de cada una de las manifestaciones según artículo se describe en la tabla 4.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos.

Autor, año	País	Tipo de estudio	N.º Pacientes	Diagnóstico	Tratamiento
Vergara Sasada y cols., 2016	Brasil	Cohorte prospectivo	65	NH (73,8%) TS (26,2%)	Quimioterapia Quimioterapia + Radioterapia
Bektaş-Kayhan y cols., 2013	Turquía	Serie de casos	3	Cancer nasofaríngeo	Quimioterapia + Radioterapia
Damascena y cols., 2020	Brasil	Cohorte prospectivo	142	NH (56,3%) TS (43,7%)	Quimioterapia Quimioterapia + Radioterapia Quimioterapia + Cirugía Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía
Otmani y cols., 2011	Marruecos	Cohorte prospectivo	970	NH (62,8%) TS (37,2%)	Quimioterapia
El-Housseiny y cols., 2007	Egipto	Transversal	150	NH (57,3%) TS (42,7%)	Quimioterapia
Allen y cols., 2018	Australia	Cohorte prospectivo	73	NH Y TS	Quimioterapia
Costa y cols., 2020	Brasil	Cohorte prospectivo	26	NH (80,8%) TS (19,2%)	Quimioterapia
Attinà y cols., 2021	Italia	Cohorte prospectivo	84	TS	Quimioterapia
Murshid y cols., 2017	Arabia Saudita	Cohorte prospectivo	60	LLA	Quimioterapia
Parra y cols., 2020	Ecuador	Cohorte prospectivo	32	LLA	Quimioterapia
Attoof y cols., 2021	Irak	Cohorte retrospectivo	70	Linfoma	Quimioterapia
Marangoni-Lopes y cols, 2016	Brasil	Caso y Control	20	Linfoma de Hodgkin	Quimioterapia + Radioterapia
Rosso y cols., 2017	Brasil	Transversal	23	NH Y TS	Quimioterapia
Thomaz y cols., 2013	Brasil	Caso y Control	34	Leucemia	Quimioterapia
Ribeiro y cols., 2020	Brasil	Cohorte prospectivo	105	NH (51,4%) TS (48,6%)	Quimioterapia
Louis y cols., 2007	Estados Unidos	Cohorte retrospectivo	5	Cancer nasofaríngeo	Quimioterapia
Lu y cols., 2019	China	ohorte retrospectivo	94	Cancer nasofaríngeo	Radioterapia Radioterapia + Quimioterapia

NH: Neoplasia Hematológica **TS:** Tumor Sólido **LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda **LMA:** Leucemia Mieloide Aguda

Tabla 3. Características de los estudios incluidos (Continuación).

Autor, año	País	Tipo de estudio	N.º Pacientes	Diagnóstico	Tratamiento
Ip y cols., 2014	China	Cohorte prospectivo	140	NH Y TS	Quimioterapia
Ponce-Torres y cols., 2010	México	Estudio transversal	49	LLA	Quimioterapia
Valer y cols., 2021	Brasil	Cohorte prospectivo	77	NH Y TS	Quimioterapia
Ribeiro y cols., 2017	Brasil	Cohorte prospectivo	42	LLA	Quimioterapia
Rodríguez y cols., 2010	Chile	Cohorte retrospectivo	148	NH Y TS	Quimioterapia
Guimarães y cols., 2021	Brasil	Cohorte retrospectivo	56	NH (73,2%) TS (26,8%)	Quimioterapia
Sepúlveda y cols., 2005	Chile	Cohorte prospectivo	20	NH Y TS	Quimioterapia
Arrais y cols., 2015	Brasil	Reporte de caso	1	Linfoma de Hodgkin	Quimioterapia
Kung y cols., 2015	China	Transversal	69	NH Y TS	Quimioterapia
Qutob y cols., 2013	Australia	Cohorte prospectivo	38	NH Y TS	Quimioterapia Quimioterapia + Radioterapia Quimioterapia + Radioterapia + TCH Quimioterapia + TCH
Nemeth y cols., 2014	Hungría	Caso y Control	78	-	Quimioterapia
Tsuboi y cols., 2021	Japón	Reporte de caso	1	LMA	Quimioterapia
Chen y cols., 2004	Taiwán	Cohorte prospectivo	30	NH	Quimioterapia
Pires y cols., 2020	Brasil	Cohorte prospectivo	85	NH (66,7%) TS (33,3%)	Quimioterapia Quimioterapia + Cirugía Quimioterapia + Radioterapia
Sepúlveda-Tebache y cols., 2003	Chile	Transversal	19	NH	Quimioterapia Quimioterapia + Radioterapia
Hanna y cols., 2016	Brasil	Cohorte prospectivo	46	LLA	Quimioterapia
Curra y cols., 2021	Brasil	Cohorte prospectivo	112	-	Quimioterapia

NH: Neoplasia Hematológica **TS:** Tumor Sólido **LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda **LMA:** Leucemia Mieloide Aguda
TCH: Trasplante de Células Hematopoyéticas

Tabla 4. Identificación de manifestaciones orales según artículo.

Autor, año	Mucositis	Hiposalivación	Xerostomía	Queilitis	Herpes recurrente	GHP	Palidez en Mucosa	Petequias en mucosa	Candidiasis	Hemorragia	Úlceras	Equimosis	Labios Secos	Varicela
Ip y cols., 2014	x													
Ponce-Torres y cols., 2010	x			x	x	x	x	x	x		x	x	x	
Valer y cols., 2021	x													
Ribeiro y cols., 2017	x													
Rodríguez y cols., 2010	x				x				x	x				
Guimarães y cols., 2021	x								x					
Sepúlveda y cols., 2005					x				x					
Arrais y cols., 2015	x													
Kung y cols., 2015	x							x			x			
Qutob y cols., 2013	x													
Nemeth y cols., 2014		x												
Tsuboi y cols., 2021	x				x									
Chen y cols., 2004											x		x	
Pires y cols., 2020	x													
Sepúlveda-Tebache y cols., 2003					x									
Hanna y cols., 2016	x		x		x				x					
Curra y cols., 2021	x													
Vergara Sasada y cols., 2016	x													
Bektaş-Kayhan y cols., 2013			x											
Damascena y cols., 2020	x													
Otmani y cols., 2011	x													
El-Housseiny y cols., 2007	x		x		x				x					x
Allen y cols., 2018	x													
Costa y cols., 2020	x													
Attinà y cols., 2021	x													
Murshid y cols., 2017	x													
Parra y cols., 2020	x						x	x				x		
Attoof y cols., 2021			x								x			
Marangoni-Lopes y cols, 2016		x												
Rosso y cols., 2017	x		x						x					
Thomaz y cols., 2013	x													
Ribeiro y cols., 2020	x													
Louis y cols., 2007	x		x											
Lu y cols., 2019			x											

GHP: Gingivoestomatitis herpética primaria.

5.4 Manifestaciones orales

Las manifestaciones orales varían según el tipo de tratamiento. Dentro de esta revisión, se encontraron reportes de 14 diferentes manifestaciones orales (Tabla 4).

Tabla 5. Manifestaciones orales según frecuencia de reporte.

Manifestaciones	N.º de Artículos
Mucositis	26
Xerostomía	7
Herpes recurrente	7
Candidiasis	6
Úlceras	4
Petequias en mucosas	3
Hiposalivación	2
Palidez en mucosas	2
Equimosis	2
Labios secos	2
Queilitis	1
GHP	1
Hemorragias	1
Varicela	1

GHP: Gingivoestomatitis Herpética Primaria.

La mucositis se presentó en 26 de 34 artículos, siendo esta la manifestación reportada con mayor frecuencia. La xerostomía y el herpes recurrente también presentaron altos valores de reporte. La candidiasis y las úlceras orales le siguen con 6 y 4 reportes respectivamente (Tabla 5).

5.4.1 Mucositis

5.4.1.1 Métodos de evaluación

Existen múltiples instrumentos de evaluación para la mucositis. Dentro de los artículos de esta revisión se utilizaron las siguientes (Tabla 6).

La escala de la OMS (Anexo 2) fue utilizada en 9 de los 26 artículos. Esta es una escala simple que clasifica la salud de la cavidad bucal con un valor de 0 a 4 en función de las capacidades funcionales combinadas de síntomas subjetivos de dolor y signos objetivos de mucositis. OM: grado 0= ninguno; grado 1= dolor y eritema; grado 2= ulceración dolorosa, capacidad para comer sólidos; grado 3= ulceración dolorosa, requiere dieta líquida; y grado 4= alimentación imposible, requiere apoyo parenteral (Allen y cols., 2018).

En 2 artículos se utilizó la escala de la OMS en conjunto a la escala de evaluación de mucositis internacional para niños (ChIMES) (Anexo 4), las caras sonrientes registraron los niveles de dolor y malestar relacionados con comer, tragar y beber, mientras que la escala de la OMS registraba la presencia y severidad de la mucositis oral (Qutob y cols., 2013). En un estudio se utilizó la combinación de la escala de la OMS y la de Wong Baker Faces Pain Rating Scale (Anexo 5).

La guía de evaluación oral modificada (OAG) (Anexo 3) se usó como escala para diagnosticar la MO y evaluar su gravedad en 7 artículos. El OAG comprende la evaluación de ocho ítems: voz, deglución, labios, lengua, saliva, mucosa labial/paladar, mucosa labial y encía. A cada uno se le asigna una puntuación del 1 al 3, donde 1 representa el estado normal, 2 indica anomalías de leves a moderadas y 3 alteración severa (Costa y cols., 2020).

El Cuestionario Diario de la Mucositis oral (Anexo 6), fue ocupado en un artículo. Este cuestionario contiene preguntas sobre la medición del dolor en boca y garganta y sobre las limitaciones en las actividades funcionales diarias (tragar, beber, comer, hablar y dormir), el puntaje va desde 0 (sin dolor ni limitación) a 4 (dolor extremo o incapacidad para realizar una función) (Cheng y cols., 2017).

Solo un artículo clasificó la toxicidad a largo plazo según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos v3.0 (CTCAE) del Instituto Nacional

del Cáncer (INC) (Anexo 7), esta clasificación hace énfasis en los síntomas del paciente y la alteración de la función a nivel aerodigestivo superior y tubo digestivo distal (Navarro-Wike y cols., 2021).

En 3 artículos un odontólogo calibrado previamente realizó un examen clínico a los pacientes y en 1 se revisaron las fichas y según lo que estas describen se clasificaban como pacientes con mucositis.

5.4.1.2 Periodo de seguimiento

El periodo de seguimiento de los estudios en los que se reportaron las manifestaciones orales varió entre 3 semanas a un poco más de 9 años. En el caso de la mucositis, los periodos de seguimiento más comunes fueron 10 semanas o un ciclo completo de quimioterapia siendo este de 2 a 6 semanas (Tabla 6).

5.4.1.3 Incidencia

La mucositis representó uno de los efectos secundarios más frecuentes en los niños que recibieron tratamiento antineoplásico, siendo reportada en 26 del total de estudios (74,2%) y presentándose hasta en un 76,9% de la población de un artículo (Vergara y cols., 2016). En 10 artículos la incidencia de la mucositis era igual o mayor al 50% (Se excluye de este análisis a los reportes de caso, series de casos y estudios que evaluaban según cantidad de ciclos) (Tabla 6).

5.4.1.4 Tiempo de aparición

En respuesta al tercer objetivo específico, se encontró en 8 estudios que la mucositis aparecía dentro de la primera y segunda semana después de haber comenzado el tratamiento. En 4 estudios existen casos donde la mucositis se manifiesta o permanece activa hasta la quinta, octava y décima semana post inicio de tratamiento (Tabla 6).

Tabla 6. Características de los estudios donde fue reportada la mucositis.

Autor, año	N.º Pacientes	Método de evaluación	Seguimiento	Prevalencia (Nº - %)	Tiempo de aparición
Ip y cols., 2014	140	Cuestionario diario de mucositis oral	14 días	57 - 41%	1ª semana
Ponce-Torres y cols., 2010	49	-	-	19 - 38,77%	-
Valer y cols., 2021	77 pacientes 191 ciclos	Escala de la OMS	15 días	191 ciclos - 74,9 %	-
Ribeiro y cols., 2017	42	OAG	10 semanas	1 a 21 - 2,4 a 50%	2ª a 10ª semana
Rodríguez y cols., 2010	148	Fichas clínicas	-	23 - 31% (1997) 8 - 10,8% (2007)	-
Guimarães y cols., 2021	56	OAG	5 semanas	20 - 35,7 %	1ª semana
Arrais y cols., 2015	1	OAG	10 semanas	1 - 100%	2ª semana
Kung y cols., 2015	69	Examen clínico	-	10 - 24 %	-
Qutob y cols., 2013	38	Escala ChIMES + OMS	-	13 - 33%	-
Tsuboi y cols., 2021	1	Examen clínico	32 días	1 - 100%	Día 10
Pires y cols., 2020	85	OAG	10 semanas	27 - 60%	2ª a 10ª semana
Hanna y cols., 2016	46	Escala de la OMS	15 días	17 - 37%	-
Curra y cols., 2021	112 pacientes 829 ciclos	Escala de la OMS	6 meses	527 ciclos - 63,57%	-
Vergara Sasada y cols., 2016	65	Escala de la OMS	6 meses	50 - 76,90%	-
Damascena y cols., 2020	142	OAG	10 semanas	94 - 66,2%	1ª a 10ª semana
Otmani y cols., 2011	970	Escala de la OMS	-	540 - 55,6%	1ª a 2ª semana
El-Housseiny y cols., 2007	150	Escala de la OMS	-	80 - 53,3%	-
Allen y cols., 2018	73	Escala ChIMES + OMS	14 días	31 - 42,5%	Día 8 y 9
Costa y cols., 2020	26	OAG	10 semanas	7 - 28,6%	2ª a 10ª semana
Attinà y cols., 2021	84	OMS + WBF	-	42 - 50%	1ª a 2ª semana
Murshid y cols., 2017	60	Escala de la OMS	3 semanas	14 - 23,3%	-
Parra y cols., 2020	32	Escala de la OMS	17 días	24 - 75%	-
Rosso y cols., 2017	23	Escala de la OMS	-	12 - 52,5%	-
Thomaz y cols., 2013	34	Examen clínico	6 meses	20%	-
Ribeiro y cols., 2020	105	OAG	10 semanas	17 a 33 - 16,1% a 31,4%	1ª semana
Louis y cols., 2007	5	CTCAE	entre 2,5 y 9,8 años	4 - 80%	-

OMS: Organización mundial de la salud. **OAG:** Guía de evaluación oral modificada. **ChIMES:** Evaluación de mucositis internacional para niños.

WBF: Wong Baker Faces Pain Rating Scale. **CTCAE:** Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos.

5.4.1.5 Severidad de mucositis

La severidad de la mucositis se evaluó en relación a los individuos (Tabla 7) y a los ciclos (Tabla 8). Respecto a los individuos la Mucositis oral severa (MOS) (Grado III y IV) se presentó entre un 12,5% y un 66,2%. La mucositis leve (ML) se presentó entre un 53,8% y un 92,9% del total de los pacientes. Por otro lado, la MOS se presentó hasta en el 52,1% de los ciclos y la ML en el 46,6% de los ciclos.

Tabla 7. Distribución en porcentaje de mucositis oral según grados de severidad en pacientes.

Autor, año	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Ip y cols., 2014	23%			18%
Guimarães y cols., 2021			12,5 a 35,7%	
Qutob y cols., 2013	75%			25%
Pires y cols., 2020			40,9 a 60%	
Vergara y cols., 2016	16,9%	40%	4,6%	15,4%
Damascena y cols., 2020			66,2%	
Otmani y cols., 2011	67,7%			32,3%
El-Housseiny y cols., 2007	33,8%	20%	37,5%	8,8%
Allen y cols., 2018	32,6%	34,9%	14%	18,6%
Costa y cols., 2020			16,7 a 28,6%	
Murshid y cols., 2017	50%	42,9%	7,1%	
Parra y cols., 2020	34,4%	40,6%		
Ribeiro y cols., 2020			16,1 a 31,4%	

Tabla 8. Distribución en porcentaje de mucositis oral según grados de severidad en ciclos.

Autor, año	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Valer y cols., 2021		46,6% ciclos		15,3% ciclos
Curra y cols., 2021	28,7% ciclos	26,4% ciclos		8,4% ciclos
Attinà y cols., 2021	23,5% ciclos	24,4% ciclos	21,7% ciclos	30,4% ciclos

5.4.1.6 Zonas afectadas por mucositis

Ocho artículos estudiaron y reportaron en qué zonas de la boca aparecía la mucositis (Tabla 9). Los sitios más mencionados por los artículos fueron la mucosa labial, yugal y palatina, además del dorso y cara ventral de la lengua.

Tabla 9. Distribución según sitio de la mucositis oral.

Autor, año	Mucosa Palatina	Mucosa Labial	Mucosa Yugal	Labios	Lengua	Encías	Piso de boca
Ribeiro y cols., 2017		x		x	x		
Guimarães y cols., 2021	x	x		x			
Ribeiro y cols., 2015		x					
Tsuboi y cols., 2021	x		x				
El-Housseiny y cols., 2007	x	x	x		x		x
Costa y cols., 2020	x		x				
Murshid y cols., 2017	x	x	x	x	x	x	
Parra y cols., 2020		x			x		

En tres artículos se describe el porcentaje de frecuencia de ocurrencia de la mucositis según zona afectada (Tabla 10). Según estos datos la lengua y la mucosa yugal son los sitios más afectados. En el artículo de Murshid y cols. se menciona que la encía es una localización frecuente de la mucositis.

Tabla 10. Porcentaje de ocurrencia de la mucositis oral según sitio.

Autor, año	Mucosa Palatina	Mucosa Labial	Mucosa Yugal	Labios	Lengua	Encías	Piso de boca
El-Housseiny y cols., 2007	36,25%	48,75%			72,5%		8,75%
Guimarães y cols., 2021	10,7 - 21,4%	8,9 - 19,6%		5,5 - 16,1%			
Murshid y cols., 2017	21,4%	50%	64,3%	14,3%	64,3%	85,7%	

5.4.2 Xerostomía e Hiposalivación

En dos estudios se reportó hiposalivación, en ambos se realizaron mediciones de la tasa de flujo de saliva total estimulada (FSE) y no estimulada (FSNE) utilizando el método de escupir.

En el primer estudio se evaluaron 38 niños después de 5 años de haber recibido quimioterapia y se compararon con un grupo control de 40 niños similares en edad, sexo y antecedentes socioeconómicos. Como resultado se detectó hiposalivación en 11 de los 38 pacientes y en ninguno de los controles (Nemeth y cols., 2014).

En el segundo estudio se evaluaron 10 niños con enfermedad de Hodgkin y 10 niños sanos. Se recogieron muestras de saliva estimulada y no estimulada al inicio del estudio, después de 1080 Gy y 2160 Gy de radiación y a 1, 2 y 3 meses después de la radioterapia. En los resultados se encontró que los niños con enfermedad de Hodgkin mostraron valores de tasa de flujo salival estimulado más bajos que los del grupo de control al inicio del estudio. Posterior a la aplicación de 1080 Gy y al cabo de 1 mes se obtienen reducciones del 52% y 57% en la tasa de FSE respectivamente. A los 2 y 3 meses la tasa de FSE fue similar a la basal (Marangoni-Lopes y cols., 2016).

En siete estudios se reportó la aparición de xerostomía (Tabla 11). En un estudio de 3 pacientes con cáncer nasofaríngeo, se encontró xerostomía severa después de 3 y 4 años en cada uno de los pacientes (Bektaş-Kayhan y cols., 2013).

En dos estudios transversales de pacientes tratados con quimioterapia, se encontró que la xerostomía estaba presente en el 30,4% (Rosso y cols., 2017) y en el 56,7% (El-Housseiny y cols., 2007).

En un estudio de cohorte prospectivo se evaluó clínicamente las manifestaciones orales después de la quimioterapia y se obtuvo que la prevalencia de la xerostomía corresponde a un 28% (Hanna y cols., 2016). El mismo valor de prevalencia se encontró en un estudio de cohorte retrospectiva (Attoof y cols., 2021).

En dos artículos las complicaciones post tratamiento con quimioterapia y radioterapia se calificaron sobre la base de CTCAE (Anexo 8). En uno de ellos, cuatro de cinco pacientes (80%) presentaron xerostomía (Louis y cols., 2007). En el otro se encontró que la secuela a largo plazo más común fue la xerostomía grado 2 con una tasa de ocurrencia del 89,9% (Lu y cols., 2019).

Tabla 11. Características de artículos que reportan xerostomía.

Autor, año	N.º pacientes	Diagnóstico	Tipo de tratamiento	Tiempo de Seguimiento	Prevalencia
Hanna y cols., 2016	46	LLA	Quimioterapia	10 a 15 días	28%
Bektaş-Kayhan y cols., 2013	3	Cáncer Nasofaríngeo	Radioterapia y Quimioterapia	3 y 4 años	100%
El-Housseiny y cols., 2007	150	NH y TS	Quimioterapia	-	56,7%
Rosso y cols., 2017	23	NH Y TS	Quimioterapia	-	30,4%
Louis y cols., 2007	5	Cáncer Nasofaríngeo	Radioterapia y Quimioterapia	̄ 6,3 años	80%
Lu y cols., 2019	94	Cáncer Nasofaríngeo	Radioterapia Quimioterapia + Radioterapia	10 años	89,9%
Attoof y cols., 2021	70	Linfoma	Quimioterapia	1 año	28%

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda NH: Neoplasia Hematológica TS: Tumor Sólido

5.4.3 Infecciones fúngicas

La candidiasis aparece mencionada en 6 artículos. En cinco de estos estudios la candidiasis se diagnosticó clínicamente (Tabla 12). Se obtuvo valores de prevalencia desde un 2% (Hanna y cols., 2016) hasta un 30% (El-Housseiny y cols., 2007).

Tabla 12. Descripción de los estudios asociados a candidiasis.

Autor, año	Tipo de estudio	N.º pacientes	Prevalencia N.º	Prevalencia %
Ponce-Torres y cols., 2010	Transversal	49	3	6,12%
Rosso y cols., 2017	Transversal	23	1	4,3%
Hanna y cols., 2016	Longitudinal	46	1	2%
Rodríguez y cols., 2010	Longitudinal	148 (74 por año)	21 (1997) 15 (2007)	28,3% (1997) 20,2% (2007)
El-Housseiny y cols., 2007	Transversal	150	45	30%

En un estudio de tipo transversal se evaluó la relación que existía entre las lesiones ulcerativas presentes en boca de pacientes sometidos a quimioterapia con la presencia de *Candida albicans*. Se obtuvo muestra directa para cultivo de *Candida spp.* y como resultado se encontró que 6 de las 20 muestras resultaron positivas (Sepúlveda y cols., 2005).

La queilitis fue reportada dentro de un artículo de estudio transversal que evaluó la prevalencia de manifestaciones bucales en 49 pacientes con LLA y que habían sido tratados con quimioterapia, a través de un examen clínico. Se encontró en 8 pacientes (18,36%) (Ponce-Torres y cols., 2010).

5.4.4 Infecciones virales

Las infecciones causadas por el virus herpes se presentan de la siguiente manera en los artículos:

La gingivoestomatitis herpética primaria se reportó en solo un paciente de los 49 que incluía el estudio (Ponce-Torres y cols., 2010). La varicela se encontró en el 1,3% de la población estudiada por El-Housseiny y cols.

El herpes recurrente se reportó en 7 artículos (Tabla 13 y 14). En dos estudios transversales de pacientes tratados con quimioterapia se encontró una prevalencia del 10,7% (El-Housseiny y cols., 2007) y del 12,24% (Ponce-Torres y cols., 2010). En un estudio de cohorte prospectivo la prevalencia fue del 9% (Hanna y cols., 2016) y en un estudio donde se comparó la prevalencia de manifestaciones orales en dos periodos, para ambos la prevalencia de lesiones herpéticas fue del 14,8% (Rodríguez y cols., 2010).

En un reporte de caso una paciente femenina de 10 años diagnosticada con leucemia mieloide fue tratada con quimioterapia, a los 10 días presenta lesiones ulcerosas en el paladar blando y mucosa bucal, las que resultaron positivas a VHS tipo 1 (Tsuboi y cols., 2021).

Tabla 13. Características de estudios con reportes de manifestaciones causadas por el virus herpes.

Manifestación	Autor, año	Tipo de estudio	N.º pacientes	Prevalencia	Ubicación
GHP	Ponce-Torres y cols., 2010	Transversal	49	2,04%	-
Varicela	El-Housseiny y cols., 2007	Transversal	150	1,3%	-
Herpes recurrente	Hanna y cols., 2016	Cohorte Prospectivo	46	9%	-
	Ponce-Torres y cols., 2010	Transversal	49	12,24%	-
	Rodríguez y cols., 2010	Cohorte Retrospectivo	148 (74 por año)	14,8 % (1997) 14,8% (2007)	-
	El-Housseiny y cols., 2007	Transversal	150	10,7%	-
	Tsuboi y cols., 2021	Reporte de caso	1	100%	Paladar blando mucosa bucal

En otros dos estudios transversales se analizó la relación existente entre las lesiones ulcerosas presentes en boca con el virus herpes simple (VHS) (Tabla 14).

En el primer estudio se utilizó el test de ELISA y se obtuvo como resultado que el 33,3% fueron positivas encontrándose, tres en el paladar duro, dos en el dorso de la lengua y cinco en encía (Sepúlveda y cols., 2003).

En el segundo estudio se tomó una muestra directa para detección de VHS tipo 1 a través de la técnica de Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) y se obtuvo que el 60% resultaron VHS (+) siendo la ubicación preferencial el paladar duro (Sepúlveda y cols., 2005).

Tabla 14. Características de artículos con reportes de manifestaciones causadas por el virus herpes simple según análisis de úlceras intraorales.

Autor, año	Tipo de estudio	N.º muestras	Instrumento	Prevalencia %	Ubicación
Sepúlveda y cols., 2003	Transversal	30 muestras	TEST ELISA	33,3% (10 muestras)	Paladar duro (3) Dorso de lengua (2) Encía (5)
Sepúlveda y cols., 2005	Transversal	20 muestras	PCR	60% (12 muestras)	Paladar duro

PCR: Reacción de Polimerasa en Cadena

5.4.5 Lesiones Ulcerosas

En un artículo se utilizó OAG para evaluar presencia de úlceras en mucosa oral de pacientes tratados con quimioterapia, se reportó una prevalencia del 40% en 30 pacientes (Chen y cols., 2004). En el artículo de Attoof y cols. se utilizó OAG modificado que midió la presencia de úlceras en Siempre/A veces/Nunca. Las úlceras se presentaron siempre y algunas veces en el 86% de 70 pacientes estudiados.

En otros dos artículos se evaluó la mucosa oral a través de un examen clínico, y se diagnosticó úlcera aftosa en 3 de 69 pacientes (4%) (Kung y cols., 2015) y en 17 de 49 pacientes (34,7%) tratados con quimioterapia (Ponce-Torres y cols., 2010).

5.4.6 Otras manifestaciones

La equimosis fue reportada en dos artículos que estudiaban a pacientes con LLA tratados con quimioterapia. Ponce-Torres y cols. reportó una prevalencia de 36,73%. Y Parra y cols. solo lo encontró en 1 de 32 pacientes (3,1%). En estos mismos artículos la palidez de la mucosa se encontró en el 6,25% de los pacientes (Parra y cols., 2020) y en el 71,42% (Ponce-Torres y cols., 2010).

La presencia de petequias en la mucosa fue reportada por 3 artículos, presentándose en los pacientes en un 10% (Kung y cols., 2015), un 34,7% (Ponce-Torres y cols., 2010), y en un 56,25% (Parra y cols., 2020).

Rodríguez y cols., reporta el aumento de la presencia de hemorragias intraorales de pacientes tratados con quimioterapia de un 5,4% el año 1997 a un 6,7% en el año 2007.

Los labios secos fue otra manifestación reportada en dos artículos. Uno de ellos encontró que durante y después del tratamiento con quimioterapia la prevalencia fue de un 70% (Chen y cols., 2004). Por otro lado, un estudio de pacientes con LLA tuvo una prevalencia de 93,8% (Ponce-Torres y cols., 2010).

6. DISCUSIÓN

Las manifestaciones orales producto de la aplicación de tratamientos antineoplásicos en niños cada vez son más diagnosticadas, sin embargo, al ser el cáncer infantil una enfermedad poco prevalente y a la vez una de las principales causas de muerte, el objetivo primordial de los doctores es conservar la vida del niño. Por este motivo es que los cuidados de la cavidad oral pierden importancia, incluso cuando estas manifestaciones pueden ser graves y comprometer el protocolo de tratamiento (Singh y cols., 2019).

El presente estudio, tuvo como intención identificar y describir la evidencia disponible relacionada a la presentación de manifestaciones orales en niños y adolescentes bajo tratamiento antineoplásico.

Para esta revisión fueron seleccionados 34 artículos publicados entre los años 2003 y 2021, realizados mayoritariamente en Brasil (41,2%). De estos artículos la mayoría fueron estudios de cohorte realizados en niños y adolescentes de todas las edades. El cáncer infantil tiene un amplio rango etario y al ser una enfermedad poco prevalente se justifica su estudio de manera global.

En este análisis se observó dos grandes clasificaciones de cáncer infantil: tumores sólidos (TS) y neoplasias hematológicas (NH). En 16 estudios se incluyeron diagnósticos de TS y NH. En otros 12, solo se estudiaron a las NH, que son las cánceres más frecuentes en los niños. 5 de ellos fueron dedicados exclusivamente a la LLA, que es el cáncer infantil más grave y común (Halfon-Domenech, 2021).

6.1 Terapia antineoplásica con mayores reportes de manifestaciones orales

En cuanto al tipo de tratamiento, en 26 artículos se utilizó quimioterapia exclusivamente y en los 8 restantes, se utilizó una terapia combinada.

La quimioterapia destaca en frecuencia de uso en comparación a las otras terapias, ya que es uno de los tratamientos con mayores probabilidades de

curación de varios tipos de cáncer, incluyendo los casos más avanzados (Vargas, 2000). Esta terapia actúa controlando el crecimiento o replicación y/o destruyendo células cancerosas; pero debido a su falta de selectividad, también afecta células normales con una elevada tasa de replicación, como las células de la mucosa oral (Silvestre-Donat y Puente Sandoval, 2008).

La radioterapia, por su parte, se usó en 5 estudios en combinación con la quimioterapia. Este tratamiento es altamente dañino frente a los tejidos orales y glándulas salivales, cuando se ocupa para combatir cánceres de cabeza y cuello (Silvestre-Donat y Puente Sandoval, 2008), sin embargo, estos no son tan comunes en esta población (MINSAL, 2015).

Como se mencionó anteriormente, las neoplasias hematológicas son el tipo de cáncer más frecuente en la población pediátrica, y su tratamiento de elección generalmente es la quimioterapia. Por lo tanto, es probable que esta sea la explicación para la gran cantidad de resultados encontrados en relación con la quimioterapia y las manifestaciones orales en niños.

6.2 Manifestaciones orales

Mucositis

Al ser las NH el tipo de cáncer más común en niños y esta ser tratada principalmente con quimioterapia, es que la mucositis representa uno de los efectos secundarios más frecuentes (Figueiredo y cols., 2010). Los resultados de esta revisión concuerdan con lo descrito en la literatura, ya que la mucositis se reportó en 26 de 34 artículos evaluados y en 10 de estos la incidencia en pacientes fue del 50% o más. En aquellos estudios que evaluaban según la cantidad de ciclos, la mucositis se presentó en un 63,7% y un 74,9%. Esto nos da a entender que un paciente puede tener más de un episodio de mucositis durante su tratamiento. Las variaciones en la incidencia de MO pueden ocurrir debido a las diferencias en cada estudio respecto a la metodología, diagnósticos, combinaciones terapéuticas, antecedentes genéticos, entre otros.

En el estudio de Vergara y cols. realizado en Brasil se reportó que la mucositis estaba presente en el 76,9% de 65 pacientes tratados con quimioterapia o la combinación de quimioterapia + radioterapia, siendo el valor más alto encontrado en esta revisión. El valor más bajo fue encontrado en el estudio de casos y controles realizado por Thomaz y cols. en Brasil, donde se encontró la mucositis en el 20% de 34 pacientes. Este valor tan bajo puede ser causa del momento de evaluación, ya que el estudio las realizó en dos momentos: al inicio del tratamiento y luego de 6 meses. Se sabe que la mucositis suele aparecer entre las primeras 2 semanas y se resuelve en promedio a las 3 (Raber-Durlacher y cols., 2000). Por lo tanto, al hacer una evaluación tan tarde, es probable que los valores de la mucositis sean bajos.

El tiempo de seguimiento de 6 estudios incluidos en esta revisión fue de 10 semanas y en otros 8 artículos el seguimiento correspondía a un ciclo completo de quimioterapia, siendo este de 2 a 6 semanas. Se cree que este tiempo, como se mencionó anteriormente, fue definido en base a que la mucositis oral suele aparecer entre 7 y 14 días después de la inducción de la quimioterapia y dura aproximadamente 2 a 3 semanas (Raber-Durlacher y cols., 2000).

Para evaluar la severidad de la mucositis aún no existe un consenso en la elección del instrumento, sin embargo, en el 46,2% de 26 artículos utilizaron la escala de la OMS y en el 27% el OAG. Ambas combinan el aspecto clínico de la mucosa con la capacidad de ingerir alimentos; son apropiadas para adultos y niños, y dentro de la práctica clínica, son fáciles y rápidas de aplicar (Oroviogicochea y cols., 2015; Navarro-Wike y cols., 2021). También se utilizaron el Cuestionario Diario de la Mucositis Oral, Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del INC y la Escala de Evaluación de Mucositis Internacional para niños. El hecho de que se utilicen variados instrumentos hace complicada la síntesis y comparación de resultados.

La frecuencia de reporte en cantidad de artículos de la mucositis oral severa (MOS) fue superior a la de la mucositis leve (ML), con 15 y 11 estudios respectivamente. Sin embargo, la ML afectó hasta un 92,9% de los niños de un

estudio (Murshid y cols., 2017) mientras que la MOS sólo alcanzó un valor de 66,2% (Damascena y cols., 2020). Esto puede explicarse debido a que, en varios estudios, a penas el paciente presentaba lesiones eritematosas en su boca, se sometía a un plan de cuidados para prevenir la progresión de la mucositis, por lo tanto, los valores de MOS eran menores. Por otro lado, algunos artículos sólo estudiaban la MOS, ya que esta es la que trae complicaciones a la continuación del tratamiento antineoplásico, por lo tanto, en esos estudios no hay reportes de ML.

Los sitios descritos de ubicación de la mucositis fueron: la mucosa labial, yugal y palatina y el dorso y cara ventral de la lengua. Estas zonas pertenecen a tejidos epiteliales no queratinizados de la cavidad oral, el cual es muy sensible a los efectos citotóxicos de la quimioterapia que genera denudación, adelgazamiento y ulceración del tejido blando (Squier y Kremer, 2001). En el estudio de Murshid y cols., se reporta la encía como localización de mucositis en el 85,7% de sus pacientes. Este resultado no se condice con lo descrito en la literatura, ya que la encía es una zona queratinizada y no es frecuente la aparición de mucositis. Podemos deducir de la lectura del estudio que los criterios de diagnóstico de mucositis se confunden con los de la gingivitis severa, ya que ambas se presentan como zonas eritematosas y edematosas de la mucosa (Sánchez y cols. 2012).

En este estudio no se incluyó la gingivitis como manifestación oral del tratamiento antineoplásico, ya que esta enfermedad es una de las más prevalentes en niños y adolescentes sanos (Sánchez y cols. 2012).

Xerostomía e Hiposalivación

Otra de las manifestaciones más comunes, según esta revisión, es la xerostomía, reportándose en 7 artículos. La xerostomía es la sensación subjetiva que el paciente autopercebe ante la escasez o carencia absoluta de saliva en la cavidad oral (González y cols., 2009) por lo tanto la única manera de diagnosticarla es consultando al paciente sobre sus síntomas. En dos de estos artículos (Louis y cols., 2007; Lu y cols., 2019) se evaluó la xerostomía sobre la base de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del INC

(CTCAE), que permite estratificar en grados la severidad de la manifestación (Anexo 8).

En tres de los siete artículos (Louis y cols., 2007; Bektaş-Kayhan y cols., 2013; Lu y cols., 2019) el diagnóstico de los pacientes correspondía a cáncer nasofaríngeo, por lo tanto, la radiación estaba enfocada en la región de cabeza y cuello, afectando directamente las glándulas salivales. En estos estudios el periodo de seguimiento fue de 3 a 10 años y en todos ellos se encontró pacientes que presentaban xerostomía. En el estudio de cohorte retrospectiva de Lu y cols. se obtuvo como resultado que la xerostomía grado 2, según la CTCAE (Anexo 8), se presentó como una secuela a largo plazo en el 89,9% de 94 pacientes.

La hiposalivación solo se reportó en dos artículos. En un caso y control, se evaluó el flujo salival antes de comenzar el tratamiento con radioterapia y los pacientes con enfermedad de Hodgkin presentaron un valor del FSE más bajo que el grupo control (Marangoni-Lopes y cols, 2016), lo que sugiere que podría haber ocurrido una reducción en el FSE antes de la radioterapia. Aunque el estudio tuvo la precaución de esperar 33 días post quimioterapia, este podría ser el motivo de la reducción (Tschoppe y cols., 2010). De acuerdo con esta suposición, el estudio de Nemeth y cols., reportó reducción del FS en el 28,9% de 38 pacientes que habían recibido quimioterapia hace 5 años.

Luego de un mes de tratamiento y de 1080 Gy en el estudio de Marangoni-Lopes y cols. las tasas de FSE fueron aún menores, pero al paso de 2 y 3 meses volvieron a los valores del inicio del tratamiento, siendo estos siempre más bajos que el grupo control. Este hallazgo concuerda con lo reportado en el estudio de Murdoch-Kinch y cols. que indica que la hiposalivación causada por dosis de radiación inferiores a 3900 Gy es reversible.

Infecciones fúngicas

La candidiasis fue la infección fúngica más reportada dentro de esta revisión, apareciendo en 6 artículos. Esta es considerada la infección oportunista fúngica más común en la cavidad bucal, y es potenciada por factores como mielosupresión, compromiso del flujo salival y lesiones en mucosas (Gordón-Núñez y Pinto, 2003).

En el estudio de Rodríguez y cols., en el que se comparó la aparición de candidiasis en dos periodos, se observó una reducción en la prevalencia desde un 28,3% (1997) a un 20,7% (2007). Esto podría atribuirse a que en Chile desde el año 2005 todos los cánceres infantiles pasaron a formar parte del GES, lo que les garantiza a los pacientes el acceso, la oportunidad y el financiamiento de todas las prestaciones (MINSAL, 2018). Además, el autor señala que durante este tiempo existió una mejora en la calidad de las drogas quimioterapéuticas, un mayor control clínico, concientización del resto de los profesionales respecto a las patologías orales y por último, la detección precoz y aplicación de medidas preventivas (Rodríguez y cols., 2010).

La queilitis se reportó en un estudio, siendo su prevalencia del 18,36% (Ponce-Torres y cols., 2010). En pacientes inmunodeprimidos sometidos a tratamiento antineoplásico, es común encontrarse con anemias y deficiencias de vitaminas del complejo B por mala nutrición, estos son factores de riesgo para el desarrollo de infecciones. Además, la presencia de lesiones en la mucosa, como la mucositis, provocan dolor al tragar haciendo que el paciente retenga saliva sobre el área comisural, creando un ambiente de humedad propicio para la colonización por *Candida Albicans* (García López y cols., 2004).

Lesiones ulcerosas e infecciones virales

Los estudios que reportaron la presencia de úlceras fueron los de Chen y cols. y Attoof y cols., donde la prevalencia fue del 40% y 86%, respectivamente. Dentro de los estudios no describen el tipo de úlcera, ni tampoco la etiología de esta. Generalmente la etiología es variada, incluyendo neutropenia, infecciones fúngicas, bacterianas o virales, lesiones aftosas, mucositis, o también pueden ser lesiones de tipo traumática, reaccionales, etc. Todo esto debido a que la

mucosa se encuentra en un estado atrófico producto de la citotoxicidad de los fármacos, lo que la predispone a este tipo de lesiones (Squier y Kremer, 2001).

En los artículos de Kung y cols. y Ponce-Torres y cols., también se reportan lesiones ulcerativas en el 4% y en el 34,7%, respectivamente. En ambos si se especifica que son del tipo aftosa. La etiología es desconocida, y se le atribuye una causa multifactorial, incluyendo genética, trauma, estrés, alimentos, deficiencias vitamínicas, factores inmunológicos, entre otros (Rioboo Crespo y Bascones Martínez, 2011). Por lo que también es frecuente encontrarlas en pacientes sin cáncer (6,9%) (Yáñez y cols., 2016).

Para algunos autores de esta revisión las úlceras de pacientes inmunocomprometidos corresponden a lesiones causadas por el virus herpes, presentándose como GHP (Ponce-Torres y cols., 2010), varicela (El-Housseiny y cols., 2007) o herpes recurrente. La GHP representa el patrón principal de primoinfección de virus herpes simple tipo I y II y la varicela representa la primoinfección de virus herpes Zoster (Serban y cols., 2010).

En cuanto al herpes recurrente, la prevalencia en los estudios fue de un 9% (Hanna y cols., 2016) a un 14,8% (Rodríguez y cols., 2010). Se ha reportado que la reactivación del VHS es frecuente en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, ya que el virus después de la infección primaria (GHP) permanece latente en el ganglio, gatillándose la recurrencia de lesiones, por factores como: fiebre, estrés, inmunosupresión y radioterapia (James y cols., 2020). Generalmente el herpes recurrente se observa como vesículas o úlceras en la unión del bermellón del labio y la piel; y en sitios queratinizados intraorales como el paladar duro y la encía (James y cols., 2020). En estos artículos no mencionan la localización de las lesiones, a excepción de un reporte de caso que describe las lesiones en paladar blando y mucosa bucal (Tsuboi y cols., 2021).

Dado este caso, se encontró en la literatura que los criterios clínicos tradicionales para distinguir lesiones orales de VHS de otras lesiones no herpéticas, no son aplicables en pacientes inmunodeprimidos, debido a la presentación clínica atípica que presentan estos pacientes (González y cols., 2017).

En los estudios realizados por Sepúlveda y cols., en los años 2003 y 2005 se utilizó el test de ELISA y PCR respectivamente para diagnosticar VHS en lesiones ulcerosas. En el primero el 33,3% resultaron positivas a VHS ubicándose en paladar duro, encía y dorso de la lengua. En el segundo el 60% resultó VHS positivo, siendo la ubicación preferencial el paladar. Usar el test de ELISA como instrumento para diagnosticar el VHS es conveniente ya que es de rápida ejecución, costo moderado y sin la necesidad de que el paciente se traslade a un centro de atención específico. Además, esto permite un diagnóstico certero y se puede entregar el tratamiento oportuno sin correr el riesgo de confundir con otras lesiones (Abyntek, 2019).

Otras manifestaciones

Un efecto secundario del tratamiento antineoplásico es la anemia, en los casos de anemia por déficit de hierro los pacientes presentan evidente palidez en la conjuntiva y mucosa bucal (Meneghello, 2011). Dentro de esta revisión la palidez de la mucosa se encontró en el 6,25% de los pacientes (Parra y cols., 2020) y en el 71,42% (Ponce-Torres y cols., 2010).

La equimosis obtuvo valores de prevalencia del 3,1% (Parra y cols., 2020) y 36,73% (Ponce-Torres y cols., 2010). Las petequias en la mucosa fueron reportadas en tres artículos con una prevalencia del 10% (Kung y cols., 2015), 34,7% (Ponce-Torres y cols., 2010) y 56,25% (Parra y cols., 2020). Ambas son manifestaciones frecuentemente observadas en los pacientes con leucemia (Halfon-Domenech, 2021).

La trombocitopenia se caracteriza por la reducción del número de plaquetas en sangre. Las neoplasias malignas, estados de inmunosupresión y el uso de drogas pueden causar trombocitopenia severa, la que generalmente predispone a sangrados orales (Gordón Núñez y cols., 2006). En esta revisión se encontró un artículo que reportaba hemorragias en la mucosa aumentando su prevalencia de un 5,4% a un 6,7% en 10 años (Rodríguez y cols., 2010). El aumento de la prevalencia de las hemorragias puede atribuirse, según el autor, a una concientización en los profesionales de la salud sobre manifestaciones orales, lo

que generó un interés en mantener bajo seguimiento clínico la cavidad oral (Rodríguez y cols., 2010).

Otra manifestación reportada fue labios secos en pacientes que habían recibido quimioterapia con una prevalencia del 70% (Chen y cols., 2004) y del 93,8% (Ponce-Torres y cols., 2010). Generalmente las drogas quimioterapéuticas causan resequedad en la boca, y esto conlleva a tener labios secos. En casos más severos se puede encontrar grietas dolorosas, sensación de quemazón, tirantez de la piel y heridas. Esta manifestación afecta directamente la calidad de vida e incrementa el riesgo de infecciones bucales. Por estos motivos, es importante mantener una buena hidratación en los pacientes, fomentando el consumo de agua y usando protectores labiales (American Cancer Society, 2014).

6.3 Tiempo de aparición de manifestaciones orales

Dentro de estos artículos solo se encontró información en relación con el momento de aparición de la mucositis. En 8 artículos se reportó que esta manifestación aparece dentro de la primera y segunda semana después de haber comenzado el tratamiento, este resultado coincide con lo descrito en la literatura (Raber-Durlacher y cols., 2000). En cuatro estudios existen casos donde la mucositis se manifiesta o permanece activa hasta la quinta, octava y décima semana. Es probable que en estos artículos los pacientes hayan sido sometidos a más de un ciclo de quimioterapia durante el estudio y por este motivo permanecen con mucositis activa durante 10 semanas.

Para las demás manifestaciones no se encontró reportes sobre el momento de aparición.

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones más importantes es que el desarrollo de investigaciones en menores implica la adopción de altos estándares científicos y éticos. Se debe tener en consideración algunos aspectos de los niños, como la falta de capacidad para dar su consentimiento, su vulnerabilidad y la asimetría de la relación con los adultos. Si bien, los niños no tienen la facultad de firmar un consentimiento informado, existe un asentimiento informado el cual señala la voluntad de cooperación del niño frente al estudio.

Por otra parte, el objetivo de varios estudios encontrados es la prevención o tratamiento de las manifestaciones orales y no la identificación de esta. Además, los artículos incluidos estudian distintos diagnósticos y terapias utilizadas, además de aplicar diferentes metodologías (tamaño de población, tiempo de seguimiento y herramientas de evaluación), por lo que se hace compleja la síntesis de los resultados.

Otra limitación es el reducido número de artículos dedicados a niños y adolescentes. Hay una gran cantidad de estudios actuales sobre detección de lesiones en población adulta oncológica, sin embargo, esta información no nos aporta, ya que este grupo etario es generalmente afectado por otros tipos de cáncer, el tratamiento que reciben tiene un enfoque distinto y además influyen otros factores de riesgo como los hábitos tabáquicos, el consumo de alcohol o el uso de prótesis removible.

Por último, en las revisiones scoping no se realiza evaluación de calidad metodológica de los estudios incluidos ya que su objetivo es saber que se ha hecho respecto al tema de investigación y de qué manera.

7. CONCLUSIÓN

Las neoplasias hematológicas son el tipo de cáncer más frecuente en edad pediátrica y su tratamiento de elección generalmente es la quimioterapia. Este tipo de terapia resulta altamente tóxica debido a su falta de especificidad, causando daño a las células no tumorales, como las de la mucosa oral. Este puede ser el motivo por el cual se encontró mayor cantidad de artículos donde se reportan manifestaciones orales asociadas a este tratamiento en comparación a los demás, sin ser necesariamente el que genera más efectos secundarios.

Se encontraron 14 distintas manifestaciones orales asociadas como efecto secundario del tratamiento antineoplásico. Según esta revisión las reportadas con más frecuencia y con mayor prevalencia dentro de los estudios son: mucositis (76,9%), xerostomía (89,9%), candidiasis (30%) y lesiones ulcerosas (86%). La palidez de la mucosa (71,42%) y labios secos (93,8%) también presentan una alta prevalencia, sin embargo, solo se describieron en dos artículos.

La mucositis fue la única manifestación en que se describe el momento de su aparición, siendo este dentro de la primera o segunda semana post inicio de tratamiento. Para las demás manifestaciones no se reportó información al respecto.

Con estos antecedentes se confirma la importancia de la participación del odontólogo en el equipo multidisciplinario, quien sería el responsable de diagnosticar precozmente este tipo de manifestaciones orales y además aplicar protocolos de cuidados para prevenir su aparición y/o evitar su progresión. A raíz de esto, existe la necesidad de la creación o estandarización de un protocolo de cuidados orales específicos, que acompañe al paciente previo, durante y posterior al tratamiento. Es necesario realizar más estudios en niños que describan estas manifestaciones a corto y largo plazo.

REFERENCIAS

Abyntek. (2019). Ventajas y desventajas de los distintos tipos de ELISA. Abyntek Biopharma. Recuperado el 5 de Enero 2023. <https://www.abbyntek.com/ventajas-y-desventajas-de-los-distintos-tipos-de-elisa/>

Acuña-Navas, M. J., & Rodríguez-Rodríguez, C. (2021). Radioterapia en la población oncológica pediátrica de Costa Rica: experiencia de 2 años. *Acta Médica Costarricense*, 63(2), 131–137. <https://doi.org/10.51481/amc.v63i2.1196>

Allen, G., Logan, R., Revesz, T., Keefe, D., & Gue, S. (2018). The prevalence and investigation of risk factors of oral mucositis in a pediatric oncology inpatient population; A prospective study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 40(1), 15–21. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000970>

American Cancer Society. (2014) Resequedad de la boca o saliva espesa. Recuperado Enero 12, 2023, from <https://www.cancer.org/es/tratamiento/los-ninos-y-el-cancer/cuando-su-hijo-tiene-cancer/nutricion/efectos-secundarios-del-tratamiento-resequedad-de-la-boca-saliva-espesa.html>

Arrais, R., Gondim, V., & Ferreti, B. (2015). Monitoreo oral de un paciente pediátrico durante el tratamiento de quimioterapia. *Rev cubana Estomatol*, 52(2), 196–201. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59531>

Attinà, G., Romano, A., Maurizi, P., D'Amuri, S., Mastrangelo, S. y cols. (2021). Management of oral mucositis in children with malignant solid tumors. *Frontiers in Oncology*, 11, 599243. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.599243>

Attoof, W., Abbas, R., AL-Fayad, D., & Hameed, S. (2021). Oral Complications associated with Chemotherapy in Children's with Lymphoma. *Journal of Al-Rafidain University College For Sciences* (Print ISSN: 1681-6870, Online ISSN: 2790-2293), 2, 293–308. <https://doi.org/10.55562/jruc.s.v32i2.342>

Becker A. (2003) Pronóstico de vida y secuelas del tratamiento del cáncer en los niños. *Revista chilena de pediatría*. 74(5): 520-523.

Bektaş-Kayhan, K., Özbek, C. D., Yazıcıoğlu, O., Karagöz, G., Altun, M., y cols. (2013). Long term maxillofacial effects of radiotherapy in young nasopharyngeal carcinoma patients: Report of 3 cases. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 37(4), 407–410. <https://doi.org/10.17796/jcpd.37.4.h6343u6378428n26>

Cabrerizo-Merino M del C, Oñate-Sánchez RE. (2005). Aspectos odontoestomatológicos en oncología infantil. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 10(1): 44-7; 41-4.

Campbell M. (2005). Desarrollo de la oncología pediátrica en Chile. *Revista pediatria electrónica*. 2(2). Recuperado 20 Noviembre 2021 en: <http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2005/vol2num2/editorial.html>.

Chen, C.-F., Wang, R.-H., Cheng, S.-N., & Chang, Y.-C. (2004). Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing: Official Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*, 21(1), 33–39. <https://doi.org/10.1177/1043454203259947>

Costa, R. C., Bezerra, P. M. M., Damascena, L. C. L., Ribeiro, I. L. A., Bonan, P. R. F., y cols. (2020). Impact of saliva and cariogenic Microbiota on the chemotherapy-induced oral mucositis in oncopediatric patients: A preliminary longitudinal study. *International Journal of Dentistry*, 2020, 1243953. <https://doi.org/10.1155/2020/1243953>

Curra, M., Gabriel, A. F., Ferreira, M. B. C., Martins, M. A. T., Brunetto, A. T., y cols. (2021). Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(11), 6243–6251. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06199-5>

Damascena, L. C. L., de Lucena, N. N. N., Ribeiro, I. L. A., Pereira, T. L., Lima-Filho, L. M. A., y cols. (2020). Severe oral mucositis in pediatric cancer patients: Survival analysis and predictive factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4), 1235. <https://doi.org/10.3390/ijerph17041235>

El-Housseiny, A. A., Saleh, S. M., El-Masry, A. A., & Allam, A. A. (2007). Assessment of oral complications in children receiving chemotherapy. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 31(4), 267–273. <https://doi.org/10.17796/jcpd.31.4.cq752m6173142r28>

Enskär K, Berterö C. (2010). Young Adult Survivors of Childhood Cancer; Experiences Affecting Self-image, Relationships, and Present Life. *Cancer Nursing*. 33(1): E18–E24.

Fajardo A, Mejía JM, Hernández L, Mendoza HF, Garduño J y cols. (1999). Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 6(2): 75-88.

Figueiredo, M. C. F., Faustino-Silva, D. D., Moure, S. P., & Squef, R. (2010). Mucositis oral en pacientes pediátricos: una revisión de literatura. <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2011/4/art-26/#>

García López, E., Blanco Ruiz, A. O., Rodríguez García, L. O., Reyes Fundora, D., & Sotres Vázquez, J. (2004). Queilitis: Revisión bibliográfica. *Revista Cubana de Estomatología*, 41(2), 0–0. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072004000200009&lng=es&tlng=es

González Jiménez, E., Aguilar Cordero, M. J., Guisado Barrilao, R., Tristán Fernández, J. M., García López, P. A., y cols. (2009). Xerostomía: Diagnóstico y Manejo Clínico. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 2(6). <https://doi.org/10.4321/s1699-695x2009000100009>

González, M. M., Rosende, R. O., Krupp, S., Rosales, C. A., & Fernández, E. R. (2017). Manejo Clínico de la Infección Viral del Herpes Simple y Candidiasis Oral. Reporte de un Caso Clínico. *Revista Digital FOUNNE*, 1(1). <https://doi.org/10.30972/rdo.112935>

Gordón Nuñez, M. A., Lobão Veras Barros, S. S., Zélia Fernández, M., & Pereira Pinto, L. (2006). Sangrado oral espontáneo en niños con neoplasias malignas: su relación con la trombocitopenia. *Revista Odontológica Mexicana*, 10(4). <https://doi.org/10.22201/fo.1870199xp.2006.10.4.15890>

Gordón-Núñez, M. A., & Pinto, L. P. (2003). Candidíase e sua relação com a mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos. *Rev Bras Patol Oral*, 2, 4-9. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-404208>

Guimarães, J.-R., Carvalho, L.-G., Damascena, L.-C., Sampaio, M.-E., Ribeiro, I.-L., y cols (2021). The incidence of severe oral mucositis and its occurrence sites in pediatric oncologic patients. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 26(3), e299–e303. <https://doi.org/10.4317/medoral.24185>

Halfon-Domenech, C. (2021). Leucemia linfoblástica aguda del niño y el adolescente. *EMC - Pediatría*, 56(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/s1245-1789\(21\)44720-7](https://doi.org/10.1016/s1245-1789(21)44720-7)

Hanna, L. M. O., Botti, M., Araújo, R. J. G., Damasceno, J. M., Mayhew, A. S. B., y cols. (2016). Oral manifestations and salivary pH changes in children undergoing antineoplastic therapy. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clinica Integrada*, 16(1), 403–410. <https://doi.org/10.4034/pboci.2016.161.42>

Instituto Nacional del Cáncer. (2012). Trasplante de células madre hematopoyéticas y terapia celular para el cáncer en pediatría. Recuperado 20 Noviembre 2021 en <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/trasplante-celula-madre-pro>

Instituto Nacional del Cáncer. (2015). Cirugía para tratar el cáncer. Recuperado 01 Febrero 2021 en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/cirugia>.

Instituto Nacional del Cáncer. (2020). Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia a la cabeza y el cuello. Recuperado 02 Marzo 2021 en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/boca-garganta/complicaciones-orales-pro-pdq>.

Ip, W. Y., Epstein, J. B., Lee, V., Yuen, H. L., Li, R., y cols. (2014). Oral mucositis in paediatric patients after chemotherapy for cancer. *Xianggang Yi Xue Za Zhi [Hong Kong Medical Journal]*, 20 Suppl 7, 4–8.

Irune, E., Dwivedi, R. C., Nutting, C. M., & Harrington, K. J. (2014). Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treatment Reviews*, 40(9), 1106–1117. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.06.011>

James, C., Harfouche, M., Welton, N. J., Turner, K. M., Abu-Raddad, L. J., y cols. (2020). Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, 98(5), 315–329. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.237149>

Kung, A. Y. H., Zhang, S., Zheng, L. W., Wong, G. H. M., & Chu, C. H. (2015). Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: A pilot study. *The Open Dentistry Journal*, 9(1), 21–30. <https://doi.org/10.2174/1874210601509010021>

Lam, C. G., Howard, S. C., Bouffet, E., & Pritchard-Jones, K. (2019). Science and health for all children with cancer. *Science (New York, N.Y.)*, 363(6432), 1182–1186. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4892>

Louis, C. U., Paulino, A. C., Gottschalk, S., Bertuch, A. A., Chintagumpala, M., y cols. (2007). A single institution experience with pediatric nasopharyngeal carcinoma: high incidence of toxicity associated with platinum-based chemotherapy plus IMRT. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 29(7), 500–505. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e3180959af4>

Lu, S., Wei, J., Sun, F., Xiao, W., Cai, R., y cols. (2019). Late sequelae of childhood and adolescent nasopharyngeal carcinoma survivors after radiation

therapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 103(1), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.09.015>

Marangoni-Lopes, L., Rodrigues, L. P., Mendonça, R. H., & Nobre-Dos Santos, M. (2016). Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Archives of Oral Biology*, 72, 99–105. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2016.08.023>

Meneghello J. (2011). Parte XIX: Oncología. *Pediatría TOMO 2. Edición Panamericana*. 1667-1716.

Ministerio de Salud (MINSAL). (2015). Guía Clínica Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años. Recuperado 15 Enero 2021: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/01/GPC-Linfoma-y-tumor-s%C3%B3lido-en-menores-de-15-a%C3%B1os.pdf>.

Ministerio de Salud (MINSAL). (2018). Primer informe del registro nacional de cáncer infantil de Chile (Menores de 15 años), RENCI. 1ª edición. Recuperado 15 Enero 2021: http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20180117/asocfile/20180117150429/informe_renci_2007_2011registro_nacional_cancer_infantildepto_epidemiolog_minsal2018.pdf.

Murdoch-Kinch, C., Kim, H. M., Vineberg, K. A., Ship, J. A., & Eisbruch, A. (2008). Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 72(2), 373–382

Murshid, E. Z., Azizalrahman, T. A., & AlJohar, A. J. (2017). Oral mucositis in leukemic Saudi children following chemotherapy. *The Saudi Journal for Dental Research*, 8(1–2), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.sjdr.2016.10.004>

Navarro-Wike, P. I., Leiva-Contreras, C. A., & Donoso-Hofer, F. (2021). Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento. *International Journal of Odontostomatology*, 15(1), 263–270. <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2021000100263>

Nemeth, O., Kivovics, M., Pinke, I., Marton, K., Kivovics, P., y cols. (2014). Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors. *Journal of the American College of Nutrition*, 33(3), 186–191. <https://doi.org/10.1080/07315724.2013.834802>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2018). Cáncer. Recuperado 20 Noviembre 2020: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021). Cáncer. Recuperado 20 Noviembre 2020: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.

Organización Panamericana de la Salud (2014). Early diagnosis of childhood cancer. Recuperado el 13 de Enero de 2021 de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34850>

Oroviogicoechea, C., Carvajal, A., Soteras, M. A., Beortegui, E., de la Hera, C., y cols. (2015). Validity and reliability of the Spanish version of the oral assessment guide (OAG) in cancer patients. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 38(2), 225–234. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0071>

Otmani, N., Alami, R., Hessissen, L., Mokhtari, A., Soulaymani, A., y cols. (2011). Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study: Determinants of severe oral mucositis. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 21(3), 210–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-263X.2011.01113.x>

Parra, J. J., Alvarado, M. C., Monsalve, P., Costa, A. L. F., Montesinos, G. A., y cols. (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. <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00454-4>

Peña M. (2006). Dieta y cáncer. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Capítulo IX. 115-131.

Peters M, Godfrey C, Mclnerney P, Munn Z, Tricco A y cols. (2020). Chapter 11: Scoping Reviews (2020 version). En: Aromataris E, Munn Z (Ed). *JB I Manual for Evidence Synthesis*. The Joanna Briggs Institute.

Pires, H. de F., Bezerra, P. M. M., Silva, V. B. da, Ribeiro, I. L. A., Serpa, E. B. M., y cols. (2020). Occurrence and severity of oral mucositis in Brazilian pediatric cancer patients. *Pesquisa Brasileira Em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 20. <https://doi.org/10.1590/pboci.2020.085>

Ponce-Torres, E., Ruíz-Rodríguez, M. del S., Alejo-González, F., Hernández-Sierra, J. F., & Pozos-Guillén, A. de J. (2010). Oral manifestations in pediatric patients receiving chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 34(3), 275–279. <https://doi.org/10.17796/jcpd.34.3.y060151580h301t7>

Qutob, A. F., Allen, G., Gue, S., Revesz, T., Logan, R. M., y cols. (2013). Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment: a retrospective and a prospective study: A

retrospective and a prospective study. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(4), 1113–1120. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1633-2>

Raber-Durlacher, J. E., Weijl, N. I., Abu Saris, M., de Koning, B., Zwinderman, A. H., y cols. (2000). Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 8(5), 366–371. <https://doi.org/10.1007/s005200050004>

Ribeiro IL, Valença AM, Bonan PR. (2015). Treatment of severe oral mucositis in a pediatric patient undergoing chemotherapy. *Revista Gauchá de Odontologia*. 63(4): 467-471.

Ribeiro, I. L. A., Limeira, R. R. T., Dias de Castro, R., Ferreti Bonan, P. R., & Valença, A. M. G. (2017). Oral mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/ijerph14121468>

Ribeiro, I. L. A., Melo, A. C. R. de, Limão, N. P., Bonan, P. R. F., Lima Neto, E. de A., y cols. (2020). Oral mucositis in pediatric oncology patients: A nested case-control to a prospective cohort. *Brazilian Dental Journal*, 31(1), 78–88.

Rioboo Crespo, M., & Bascones Martínez, A. (2011). Aftas de la mucosa oral. *Avances En Odontoestomatología*, 27(2), 63–74. <https://doi.org/10.4321/s0213-12852011000200002>

Rodriguez, M., Manriquez, X., Rojas, I. G., Fernandez, E., Bretahuer, U., y cols. (2010). Estudio comparativo: Prevalencia patologías bucales en pacientes pediátricos oncológicos 1997-2007. *Int. J. Odontostomat*, 4(2), 149–156.

Rosso, M. L. P., Neves, M. D., De Araújo, P. F., Ceretta, L. B., Simões, P. W., y cols. (2017). Análise da condição bucal de pacientes pediátricos e adolescentes portadores de neoplasias na instituição casa guido na cidade de Criciúma (SC). *Revista de Odontologia Da UNICID*, 27(3), 210.

Rubinstein, E. B., Miller, W. L., Hudson, S. V., Howard, J., O'Malley, D., y cols. (2017). Cancer survivorship care in advanced primary care practices: A qualitative study of challenges and opportunities. *JAMA Internal Medicine*, 177(12), 1726–1732. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4747>

Rühle, A., Huber, P. E., Saffrich, R., Lopez Perez, R., & Nicolay, N. H. (2018). The current understanding of mesenchymal stem cells as potential attenuators of chemotherapy-induced toxicity: MSCs as potential attenuators of chemotherapy-

induced toxicity. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 143(11), 2628–2639. <https://doi.org/10.1002/ijc.31619>

Sánchez, Z., Muñoz Millán, C., & Sanhueza Campos, P. (2012). Prevalencia de gingivitis y factores asociados en niños chilenos de cuatro años.

Sepúlveda-Tebache, E., Brethauer-Meier, U., Jiménez-Moraga, M., Mora-Les-Figueroa, R., Rojas-Castro, J., y cols. (2003). Detección del virus herpes simple en lesiones de la mucosa oral en pacientes con terapia oncológica. *Med Oral*, 8, 329–333.

Sepúlveda, E., Brethauer, U., Rojas, J., Fernández, E., & Le Fort, P. (2005). Oral ulcers in children under chemotherapy: clinical characteristics and their relation with Herpes Simplex Virus type 1 and *Candida albicans*. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10 Suppl 1, E1-8.

Serban Tovar, Ioanina Parlatescu, Mihaela Tovar, Lucia Cionca. (2010). Gingivoestomatitis herpética primaria en niños y adultos. *Quintessence Internacional*. 12(4) (165-170). <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-pdf-X0214098510504790>

Silvestre-Donat, F. J., & Puente Sandoval, A. (2008). Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Avances En Odontoestomatología*, 24(1), 111–121. <https://doi.org/10.4321/s0213-12852008000100012>

Singh, R., Sharma, S., Kaur, S., Medhi, B., Trehan, A., y cols. (2019). Effectiveness of topical application of honey on oral mucosa of children for the management of Oral Mucositis associated with chemotherapy. *Indian Journal of Pediatrics*, 86(3), 224–228. <https://doi.org/10.1007/s12098-018-2733-x>

Sonis, S. T., & Fey, E. G. (2002). Oral complications of cancer therapy. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 16(5), 680–686; discussion 686, 691–692, 695.

Squier, C. A., & Kremer, M. J. (2001). Biology of oral mucosa and esophagus. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2001(29), 7–15. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003443>

St. Jude Children's Research Hospital. (2018). Quimioterapia para el cáncer infantil. Recuperado Enero 12, 2023, from <https://together.stjude.org/es-us/diagnóstico-tratamiento/tratamiento/quimioterapia.html>

St. Jude Children's Research Hospital. (2018). Trasplante de células hematopoyéticas para el cáncer infantil. Recuperado Enero 21, 2023, from

<https://together.stjude.org/es-us/diagnóstico-tratamiento/tratamiento/trasplante-de-médula-ósea.html>

Thomaz, E. B. A. F., Mouchrek, J. C. E., Jr, Silva, A. Q., Guerra, R. N. M., Libério, S. A., y cols. (2013). Longitudinal assessment of immunological and oral clinical conditions in patients undergoing anticancer treatment for leukemia. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 77(7), 1088–1093. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.03.037>

Thorp, N. (2013). Basic principles of paediatric radiotherapy. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 25(1), 3–10. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2012.08.006>

Tricco A, Lillie E, Zarin W, O'Brien K, Colquhoun H y cols. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7): 467–473.

Tschoppe, P., Wolgin, M., Pischon, N., & Kielbassa, A. M. (2010). Etiologic factors of hyposalivation and consequences for oral health. *Quintessence International*, 41(4), 321–333.

Tsuboi, K., Tsuboi, N., Sakamoto, K., Takebayashi, A., Tomizawa, D., y cols. (2021). Life-threatening oral mucositis following chemotherapy in a pediatric patient. *Clinical Case Reports*, 9(6), e04356. <https://doi.org/10.1002/ccr3.4356>

Valer, J. B., Curra, M., Gabriel, A. de F., Schmidt, T. R., Ferreira, M. B. C., y cols. (2021). Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 31(2), 238–246. <https://doi.org/10.1111/ipd.12718>

Vargas P., L. (2000). Cáncer en pediatría: Aspectos generales. *Revista Chilena de Pediatría*, 71(4). <https://doi.org/10.4067/s0370-41062000000400002>.

Vergara Sasada, I. N., José Gregianin, L., & Cristina Munerato, M. (2016). Oral health and stomatological complications in pediatric cancer patients. *Alzheimer Dementia & Cognitive Neurology*, 1(1). <https://doi.org/10.15761/ohc.1000102>

Vives-Soler A, Lopez-Lopez J, Jané-Salas E. (2017). Xerostomía y radioterapia de cabeza y cuello: actualización. *Revista Colombiana de Cancerología*. 21(1): 26-32.

Yañez M, Escobar E, Oviedo C, Stiillfried A, Pennacchiotti G (2016). Prevalence of oral mucosal lesions in children. *Int. J. Odontostomat.*, 10(3):463-46.

ANEXOS

ANEXO 1. Tabla de artículos recuperados a texto completo y sus motivos de exclusión.

Título	Motivo de Exclusión
大剂量甲氨蝶呤治疗毒副作用系统分析	Idioma Chino
Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life	Cohorte ya estudiada
Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy	Cohorte ya estudiada
Impact of oral mucositis on short-term clinical outcomes in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy	No evalúa prevalencia de manifestaciones orales
Mucositis and Airway Obstruction in a Pediatric Patient	No evalúa prevalencia de manifestaciones orales
Manifestaciones orales en pacientes pediátricos con leucemia en tratamiento de quimioterapia	Tipo de estudio (Tesis)
Radiation-induced Oral Mucositis in Brazilian Patients: Prevalence and Associated Factors	Población adulta
Ulcerating Molluscum Contagiosum in a Boy With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Frequency of Oral Mucositis and Local Virus Reactivation in Herpes Simplex Virus Seropositive Children with Myelosuppressive Therapy	No evalúa prevalencia de manifestaciones orales
Herpes Simplex Virus in Febrile Neutropenic Children Undergoing Chemotherapy for Cancer	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Early infections after autologous hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents: the St. Jude experience	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Oral Pyogenic Granuloma After Bone Marrow Transplant in the Pediatric/Adolescent Population: Report of 5 Cases	Población adulta
Cutaneous manifestations in pediatric oncology patients	No evalúa prevalencia de manifestaciones orales
Soft Palate Ulcer: An Unusual Presentation of a Posttransplant Lymphoproliferative Disorder	Pacientes sin diagnóstico de cáncer
Prevalence of Neoplasia, Caries and Gingivitis in Pediatric Cancer Patients in the City of Belém, PA, Brazil	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Chemotherapy-induced oral mucositis in a patient with acute lymphoblastic leukaemia	No evalúa prevalencia de manifestaciones en mucosa oral
A new emerging oral infection: Raoultella planticola in a boy with haematological malignancy	No evalúa prevalencia de manifestaciones orales
Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan	Pacientes sin diagnóstico de cáncer
Oral health among children attending an oncology clinic in Trinidad	No especifica tratamiento antineoplásico
Oral Health of Long-Term Childhood Cancer Survivors	Población adulta
The Management of Pediatric Oncology Inpatients With Oral Mucositis	No evalúa prevalencia de manifestaciones orales

Oral and Dental Late Effects after Pediatric Stem Cell Transplantation	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Oral health and hematopoietic stem cell transplantation: A longitudinal evaluation of the first 28 days	Pacientes sin diagnóstico de cáncer
Oral Manifestations of Chemotherapy in Children from a Cancer Treatment Center	No describe método diagnóstico de manifestaciones orales
Acute and late side effects to salivary glands and oral mucosa after head and neck radiotherapy in children and adolescents. Results of the "Registry for the evaluation of side effects after radiotherapy in childhood and adolescence"	Población adulta
Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with non-Hodgkin's lymphoma	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
A Long-Term Follow-Up of Dental and Craniofacial Disturbances after Cancer Therapy in a Pediatric Rhabdomyosarcoma Patient: Case Report	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Factors Contributing to the Duration of Chemotherapy-Induced Severe Oral Mucositis in Oncopediatric Patients	Cohorte ya estudiada
Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Chemotherapy is a risk factor for caries and gingivitis in children with acute lymphoblastic leukemia. A retrospective cohort study	No evalúa manifestaciones en mucosa oral
Oral health problems in leukaemic paediatric patients in the United Arab Emirates: a retrospective study	No describe método diagnóstico de manifestaciones orales
Prevalence and risk factors of oral mucositis in paediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation	Pacientes sin diagnóstico de cáncer
Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic Leukemia	Población adulta
Herpes Simplex Virus Reactivation and Disease during Treatment for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia	No evalúa prevalencia de manifestaciones orales
Case report: An unusual presentation of oral acute graft-versus-host-disease in a haploidentical hematopoietic stem cell transplant recipient	Enfermedad injerto contra huésped

Anexo 2. Escala de valoración de la mucositis de la OMS.

Grados de protocolización de la mucositis	
Grado 0	Ningun síntoma
Grado 1	Dolor y eritema
Grado 2	Eritema, úlceras y capacidad para comer una dieta sólida
Grado 3	Úlceras, eritema externo y precisa dieta líquida
Grado 4	Úlceras que imposibilitan la alimentación, precisa alimentación i.v o por sonda

Anexo 3. Versión española de Oral Assessment Guide (OAG).







Categoría	Herramienta para la valoración	Métodos de medida	Escala numérica y descriptiva		
			1	2	3
Voz	Audición	Conversar con el paciente	Normal	Profunda o ronca	Dificultad para hablar o dolor
Deglución	Observación	Pedir al paciente que trague	Normal	Algo de dolor al tragar	Incapacidad de tragar
Labios	Observación/ Palpación	Observar y palpar el tejido	Suaves, rosados y húmedos	Secos o agrietados	Ulcerados o sangrantes
Lengua	Observación/ Palpación	Observar y palpar el tejido	Rosada y húmeda con presencia de papilas	Saburral o pérdida de papilas con apariencia brillante, con o sin enrojecimiento	Ulcerada o sangrante
Saliva	Depresor de lengua	Pedir al paciente que haga saliva y abra la boca. Insertar el depresor en la boca, tocando el centro de la lengua y el suelo de la boca.	Acuosa	Densa o viscosa	Ausente
Mucosa	Observación	Observar la apariencia del tejido	Rosada y húmeda	Enrojecida o saburral (Más blanquecina) sin ulceraciones	Ulceraciones con o sin sangrado
Encía	Observación y depresor de lengua	Presionar suavemente el tejido con la punta del depresor	Rosada, punteada y firme	Edematosa con o sin enrojecimiento	Sangrado espontáneo o al presionar
Dientes o prótesis (o zona de apoyo)	Observación	Observar la apariencia de los dientes o de la zona de apoyo de la prótesis	Limpios y sin residuos	Placas o residuos en áreas localizadas (entre los dientes si están presentes)	Placa o residuos generalizados en la línea de la encía o la zona de apoyo de la prótesis

© Reproducido y traducido con el permiso de June Eilers, Centro Médico de la Universidad de Nebraska.







Anexo 4. Escala de evaluación de mucositis internacional para niños (ChIMES) en combinación con escala de la OMS.

Date:
Child was/was not able to have oral care protocol performed today? Yes/no







PAIN
1. Which one of the following faces best illustrates how much pain the patient feels from their mouth today? Circle one.

					
0 No Hurt	1 Hurts Little Bit	2 Hurts Little More	3 Hurts Even More	4 Hurts Whole Lot	5 Hurts Worst
6 - Patient Can't Tell					







FUNCTION
2. Which one of the following faces best illustrates how hard it is for the patient to swallow their saliva because of their sore throat or mouth today? Circle one.

					
0 Not Hard	1 Little Bit Hard	2 Little More Hard	3 Even Harder	4 Very Hard	5 Can't Swallow
6 - Patient Can't Tell					

3. Which one of the following faces best illustrates how hard it is for the patient to eat because of their sore throat or mouth today? Circle one.

					
0 Not Hard	1 Little Bit Hard	2 Little More Hard	3 Even Harder	4 Very Hard	5 Can't Eat
6 - Patient Can't Tell					

FUNCTION cont.
4. Which one of the following faces best illustrates how hard it is for the patient to drink because of their sore throat or mouth today? Circle one.

					
0 Not Hard	1 Little Bit Hard	2 Little More Hard	3 Even Harder	4 Very Hard	5 Can't Drink
6 - Patient Can't Tell					

PAIN
5. Has the patient taken pain medication today? Yes/No
If yes was a pain in their mouth or throat the reason for taking the pain medication Yes/No

APPEARANCE
6. Examine the patient's mouth is there any erythema and/or ulceration present? Yes/ No/ Unable to examine?

If yes, please complete the following by circling one of the options:

World Health Organisation grading of oral mucositis

Grade	Signs and Symptoms
0	No symptoms
1	Sore mouth, +/- erythema, no ulceration
2	Erythema, ulcers, can swallow solid diet
3	Ulcers, extensive erythema, liquid diet only
4	Unable to eat or drink
	Unable to examine patient's mouth

Anexo 5. Wong Baker Faces Pain Rating Scale.

Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale

					
0	2	4	6	8	10
No Hurt	Hurts Little Bit	Hurts Little More	Hurts Even More	Hurts Whole Lot	Hurts Worst

Anexo 6. Cuestionario diario de la mucositis oral.

ROMC-TR100	Site No.	Investigator Number	Patient Number	Patient Initials																																					
DAILY QUESTIONNAIRE				Month	Day																																				
1. How would you rate your OVERALL HEALTH during the PAST 24 HOURS? <i>(Please circle the most appropriate number.)</i> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Worst Possible ←—————→ Perfect Health																																									
2. During the PAST 24 HOURS, how much MOUTH AND THROAT SORENESS did you have? <i>(Circle one number)</i> 0 1 2 3 4 No soreness A little soreness Moderate soreness Quite a lot of soreness Extreme soreness																																									
3. During the PAST 24 HOURS, how much did MOUTH AND THROAT SORENESS limit you in each of the following activities? <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 15%;">Not limited</th> <th style="width: 15%;">Limited a little</th> <th style="width: 15%;">Limited some</th> <th style="width: 15%;">Limited a lot</th> <th style="width: 15%;">Unable to do</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a. Swallowing</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>b. Drinking</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>c. Eating</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>d. Talking</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> <tr> <td>e. Sleeping</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> </tbody> </table>							Not limited	Limited a little	Limited some	Limited a lot	Unable to do	a. Swallowing	0	1	2	3	4	b. Drinking	0	1	2	3	4	c. Eating	0	1	2	3	4	d. Talking	0	1	2	3	4	e. Sleeping	0	1	2	3	4
	Not limited	Limited a little	Limited some	Limited a lot	Unable to do																																				
a. Swallowing	0	1	2	3	4																																				
b. Drinking	0	1	2	3	4																																				
c. Eating	0	1	2	3	4																																				
d. Talking	0	1	2	3	4																																				
e. Sleeping	0	1	2	3	4																																				
4. On a scale from 0 to 10, how would you rate your OVERALL MOUTH AND THROAT SORENESS during the PAST 24 HOURS? <i>(Please circle the most appropriate number.)</i> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 None ←—————→ Worst Possible																																									
5. During the PAST 24 HOURS, how much DIARRHEA did you have? <i>(Circle one number)</i> 0 1 2 3 4 No diarrhea A little diarrhea Moderate diarrhea Quite a lot of diarrhea Severe diarrhea																																									
6. On a scale from 0 to 10, how would you rate your OVERALL DIARRHEA during the PAST 24 HOURS? <i>(Please circle the most appropriate number.)</i> 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 None ←—————→ Worst Possible																																									
7. During the PAST 24 HOURS did you take medication for any of the following: <i>(Please check all that apply)</i> <input type="checkbox"/> Pain <input type="checkbox"/> Diarrhea <input type="checkbox"/> Nausea/vomiting <input type="checkbox"/> Did not take medication for pain, diarrhea, or nausea/vomiting																																									
8. If you checked " <u>Pain</u> " in question 7, please list the medications you took for <i>pain</i> during the PAST 24 HOURS _____ <input type="checkbox"/> Did not take medication for pain.																																									

Anexo 7. Valoración de la mucositis según Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE versión 3.0).

Evento adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Mucositis o estomatitis clínica ¹	Eritema (enanema) de la mucosa	Ulceraciones o seudomembranas focales	Ulceraciones o seudomembranas confluentes; hemorragia con traumatismos mínimos	Necrosis tisular, hemorragia espontánea significativa; consecuencias potencialmente mortales	†
Mucositis o estomatitis funcional ¹	VADS: síntomas mínimos, dieta conservada; síntomas respiratorios mínimos sin alteración funcional	VADS: sintomática, pero con capacidad de deglutir alimentos modificados; síntomas respiratorios con disfunción que no interfiere con las AVD	VADS: sintomática, con imposibilidad de alimentación o hidratación oral; síntomas respiratorios que interfieren con las AVD	Síntomas asociados con potencial riesgo de mortalidad	†
	TDD: molestias mínimas, sin necesidad de intervención	TDD: sintomática, con necesidad de intervención médica, sin interferencia con las AVD	TDD: incontinencia fecal u otros síntomas que interfieren con las AVD		

Anexo 8. Valoración de la xerostomía según Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE versión 3.0).

Xerostomía	
Grado 1	Sintomática, sin alteraciones de la dieta, FSE > 0.2 ml/min
Grado 2	Sintomática con alteraciones significativas de la ingesta oral; FSE de 0.1 a 0.2 ml/min
Grado 3	Sintomática con incapacidad para la ingesta oral; FSE de 0.1 a 0.2ml/min. Requerimiento de líquidos IV, NE o NPT
Grado 4	Riesgo de mortalidad (obstrucción, perforación)
Grado 5	NC

