



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DEL NIÑO Y ORTOPEDIA DENTOMAXILAR
ÁREA DE ODONTOPEDIATRÍA**

**TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS EN BASE A QUIMIO Y RADIOTERAPIA Y SU
RELACIÓN CON ALTERACIONES DENTARIAS, FLUJO SALIVAL Y RIESGO DE
CARIES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL DE NIÑOS
DR. ROBERTO DEL RÍO.**

Marjorie Marcela Quezada Guzmán

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO
DE CIRUJANO- DENTISTA**

TUTOR PRINCIPAL

Prof. Dra. Luisa Araneda Moya

TUTORES ASOCIADOS

Prof. Dr. Gonzalo Rojas Alcayaga

Prof. Dra. Irene Morales Bozo

Dra. Natalie Rodríguez Zamora

Santiago - Chile

2011

ÍNDICE

RESÚMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
1. MARCO TEÓRICO	5
a. Cáncer infantil	5
b. Tipos de cáncer infantil	7
b.1 Leucemias	7
b.2 Linfomas	13
b.3 Tumores Sólidos de la Infancia	16
b.4 Histiocitosis	17
c. Tratamiento del Cáncer	20
c.1 Terapia multimodal	20
c.2 Quimioterapia y Radioterapia	20
c.3 Quimioterapia	21
c.4 Radioterapia	26
d. Efectos del tratamiento antineoplásico	29
d.1 Efectos generales	29
d.2 Alteraciones dentarias	41
2. HIPÓTESIS	58
3. OBJETIVOS	59
3.1 Objetivo General	59
3.2 Objetivos Específicos	59
4. MATERIAL Y MÉTODO	60
5. RESULTADOS	64
6. DISCUSIÓN	79
7. CONCLUSIONES	91
8. REFERENCIAS	92
9. ANEXOS	99
1. Carta de información a padres/apoderados	
2. Consentimiento informado	
3. Ficha clínica odontológica	

RESÚMEN

Introducción: Los avances en el tratamiento del cáncer infantil muestran que la radioterapia en conjunto con cirugía y quimioterapia ha producido un aumento significativo en la curación de muchas enfermedades malignas pediátricas en cabeza y cuello. Sin embargo estos tratamientos pueden producir consecuencias adversas a nivel oral entre las que se encuentran alteraciones de los tejidos blandos, duros y estructuras anexas. El objetivo de esta investigación fue determinar la presencia de alteraciones dentarias, flujo salival e historia de caries dental, en pacientes pediátricos oncológicos en relación a esquemas terapéuticos basados en quimio-radioterapia o sólo quimioterapia.

Material y métodos: Se realizó un muestreo por conveniencia reclutándose 50 pacientes pediátricos a partir de la población consultante del Hospital Dr. Roberto del Río. Se registró información a partir de la ficha clínica respecto de diagnóstico oncológico, evolución, tipo de tratamiento aplicado y momento en que este se realizó. Se realizó un examen clínico oral en el que se registró el índice COPD y ceod, flujo salival, junto con alteraciones dentarias de estructura (opacidades e hipoplasias), de forma, de tamaño (microdoncias) y de número (agenesias).

Resultados: La muestra final estuvo constituida por 50 pacientes, 23 hombres y 27 mujeres con un promedio de 10,8 años de edad. 22 pacientes pediátricos oncológicos estuvieron sometidos a esquema de quimio más radioterapia y 28 sólo con quimioterapia. La presencia de caries, microdoncia y agenesia fue más frecuente en los casos expuestos a radioterapia. No se observó diferencias para COPD ni ceod como tampoco para flujo salival entre los pacientes sometidos a los distintos esquemas. No obstante la gran mayoría de los pacientes conservaban un flujo salival (promedio 0,79 ml/min) dentro de parámetros de normalidad y el daño por caries (promedio COPD=3.06, ceod=2,56) está dentro de lo esperado para la población infantil chilena sana.

Conclusiones: Los distintos esquemas terapéuticos no se relacionan con mayor frecuencia de alteraciones dentarias, caries o hiposialia. Sin embargo la exposición a radioterapia pareciera constituir un evento que predispone a mayor riesgo para microdoncia, agenesia y caries. Tampoco se observó disminución del flujo salival ni mayor daño por caries respecto a lo esperado para la población chilena de niños.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años el cáncer ha surgido como una causa importante de mortalidad en todos los grupos etarios de la infancia, llegando a 4.8% el año 2003. De gran significancia en los niños mayores de 5 años, entre quienes representa el 18% de las causas de fallecimiento, siendo la segunda causa de muerte y la primera por patología, ya que sólo está precedida por accidentes.^(1,2)

Los tipos de cáncer más comunes en el grupo etario de 1 a 14 años, son las leucemias, en particular la leucemia linfoblástica aguda, los tumores del sistema nervioso central, los linfomas, los sarcomas de los tejidos blandos y los tumores renales.⁽³⁾

En Chile, el Ministerio de Salud (MINSAL), considera el cáncer como uno de los cuatro problemas prioritarios de salud.⁽⁴⁾

De acuerdo a 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.⁽⁵⁾

Los progresos en el tratamiento de este grupo de enfermedades han sido muy importantes en las dos últimas décadas y aproximadamente el 70% de los niños con enfermedades neoplásicas se mejora si recibe un tratamiento adecuado.⁽¹⁾

El MINSAL desde 1987, decidió desarrollar una estrategia para enfrentar el problema del cáncer en Chile. Así surgió el Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). Este programa capacita al equipo de salud para la pesquisa, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, seguimiento y derivación de algunos cánceres del niño.⁽⁴⁾ Esto ha permitido que tengamos cifras de sobrevivencia similares a países desarrollados. En Chile hay aproximadamente entre 510 a 590 nuevos casos de cáncer al año en los menores de 15 años. En el sistema público de salud, a través del PINDA, se tratan alrededor de 350 a 380 casos nuevos al año, vale decir un 70 a 85% de

todos los casos del país.⁽²⁾

La distribución de las patologías cancerosas en niños en Chile, no difiere mayormente de los países europeos y de Estados Unidos, sin embargo en nuestro país existe una mayor incidencia de Linfoma No Hodgkin y Leucemias.^(2,6)

Actualmente el PINDA se ha perfeccionado y ampliado proporcionando cobertura para todos los cánceres del niño, y financiamiento para tratar con quimioterapia las primeras recaídas de LLA, Linfomas y Tumores Sólidos.⁽⁴⁾

El tratamiento del cáncer infantil de las últimas décadas, busca evitar las complicaciones derivadas de la propia neoplasia y también las que se originan con el tratamiento, entre las que se encuentran las alteraciones orales.⁽⁷⁾

Aproximadamente el 40 % de los pacientes con cáncer desarrollan complicaciones bucales a causa de los tratamientos implementados: quimioterapia, radiación de cabeza y cuello, trasplante de médula ósea y la cirugía maxilofacial. Las más frecuentes son las lesiones de la mucosa oral, infecciones dentarias consecutivas a caries, anormalidades del crecimiento y desarrollo, alteraciones dentarias, osteorradionecrosis y disfunción de las glándulas salivales.⁽³⁾

Todas estas complicaciones son dolorosas, perjudican el estado nutricional, disminuyen la calidad de vida, afectan la tolerancia al tratamiento y pueden servir de puerta de entrada para infecciones sistémicas graves.⁽³⁾

Dada esta realidad y basados en la literatura e investigación mundial, ha surgido la motivación por conocer las alteraciones dentarias, flujo salival y actividad de caries en relación a las diferentes modalidades de tratamiento antineoplásico como son la quimioterapia y la radioterapia, en una población de pacientes pediátricos oncológicos y aportar datos que permitan implementar estrategias para evitar complicaciones durante la terapia oncológica y después de ella.

1. MARCO TEÓRICO

a. Cáncer Infantil.

El cáncer en los niños tiene una gran variabilidad con la edad, presentándose con mayor frecuencia durante la primera infancia y en la adolescencia. Durante el primer año de vida, los más frecuentes son los tumores embrionarios, como el neuroblastoma, el nefroblastoma (tumor de Wilms), el retinoblastoma, el rabdomiosarcoma y el meduloblastoma. La mayor incidencia de los tumores embrionarios, de las leucemias agudas, de los linfomas No Hodgkin y de los gliomas se encuentran entre los 2 y 5 años de edad. En la pubertad, los tumores más frecuentes son los óseos, la enfermedad de Hodgkin, los carcinomas tiroideos, los melanomas y los tumores malignos de células germinales gonadales (carcinoma testicular y ovárico).⁽⁸⁾

Los hombres son más susceptibles que las mujeres a padecer tumores malignos en proporción 2:1, a excepción de los carcinomas adrenocorticales que se observan de preferencia en las mujeres. La leucemia aguda es 2 veces más frecuente en niños blancos que en los de raza negra.⁽⁹⁾

Estudios señalan que existen variaciones regionales en la incidencia de las distintas enfermedades malignas, lo que hace pensar que pudieran existir factores ambientales y genéticos.⁽⁹⁾

En la actualidad se entiende que la base del fenómeno tumoral es siempre genética, y rara vez hereditaria; así el cáncer es la expresión de un daño genético subletal.⁽¹⁾ El desarrollo reciente de la genética molecular ha permitido la identificación de un grupo creciente de genes cuya alteración puede causar la transformación maligna de una célula in vitro. Se han identificado tres categorías principales de genes: los protooncogenes, que controlan positivamente la proliferación celular; los genes supresores de tumores, que actúan como controladores negativos del ciclo celular, y los genes que controlan el proceso de muerte celular programada o apoptosis. Estos genes actúan de manera coordinada en la célula normal, pero múltiples lesiones genéticas en que pueden

incidir agentes externos alteran su función hasta producir la transformación maligna en ella. La célula, una vez transformada, adquiere tres características biológicas principales: se hace autónoma, independizándose de los mecanismos de control fisiológico de su crecimiento; se hace invasiva, al ocupar los espacios vecinos y desarrollar vasculatura que le permite nutrirse, y finalmente se hace metastásica, al diseminarse a través de la circulación sanguínea o linfática y reproducirse a distancia. La invasión a tejidos sanos es el mecanismo principal de producción de sintomatología y signología clínicas (tumor, dolor, disfunción orgánica). Sin embargo por la rapidez con que este proceso ocurre en los tumores pediátricos es frecuente que la enfermedad se encuentre diseminada tempranamente, determinando sintomatología sistémica. Es importante reconocer el fenómeno como un proceso de expansión clonal, en el que toda célula proviene de una misma célula original, ya que el control terapéutico del clon maligno resultará en la curación del paciente.⁽¹⁾

A veces la predisposición a desarrollar cáncer es hereditaria, y en ciertas ocasiones la base de la herencia es conocida. Tal es el caso del retinoblastoma, tumor embrionario de la retina que puede tener origen familiar con herencia autosómica dominante.⁽¹⁾ Últimamente se ha observado que el tumor de Wilms se trasmite en el 10% de los casos en forma autosómica dominante. Otras anomalías genéticas asociadas con riesgo de cáncer son: la anemia de Fanconi y el síndrome de Bloom.⁽⁹⁾

Igualmente los niños con Síndrome de Down tienen un mayor riesgo de padecer leucemia; los con síndrome de Klinefelter están predispuestos a teratomas, y los con síndrome de Turner, a cáncer gonadal.⁽⁹⁾ A su vez los individuos que padecen de trastornos inmunitarios congénitos tienen mayor predisposición a desarrollar cáncer, lo cual se debería a una disminución de los mecanismos de vigilancia antioncogénica.⁽⁹⁾

Las neoplasias en la infancia se originan principalmente en células indiferenciadas o blásticas (leucemias agudas, sarcomas) o de origen embrionario (neuroblastoma, retinoblastoma, meduloblastoma). Esto explica que los tumores infantiles sean en general de crecimiento rápido, altamente invasivos

y que metastaticen en forma temprana. Por tener este origen en células primitivas, son pocos los agentes externos que pueden dar origen al cáncer infantil, y los mecanismos que conducen al desarrollo de estos tumores son alteraciones genéticas primarias. Los tumores pediátricos a diferencia de los vistos comúnmente en adultos, son altamente sensibles al tratamiento con quimioterapia y radiación, atribuible a las características biológicas de ellos.⁽¹⁾

Los cánceres del niño tienen generalmente localizaciones anatómicas profundas, lo que hace imposible la detección precoz.⁽⁷⁾

Las *manifestaciones clínicas* suelen ser inespecíficas: mal estado general, fiebre intermitente, irritabilidad. El diagnóstico diferencial con afecciones comunes de la infancia es difícil, como procesos infecciosos de vías altas, aumento de volumen de ganglios linfáticos o dolores articulares en etapa de crecimiento. Otras veces simulan entidades clínicas tales como fiebre reumática, fiebre tifoidea o el síndrome de Guillain-Barré, lo que puede retrasar el diagnóstico al iniciarse una serie de tratamientos generales o específicos del proceso diagnosticado erróneamente.⁽⁷⁾

b. Tipos de cáncer infantil.

b.1 Leucemias.

Es la neoplasia maligna de células madres hematopoyéticas más frecuente en la infancia, constituyendo un 35 a un 40% de los cánceres pediátricos, con una incidencia anual de 3 a 4 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años. Se presenta en todas las edades con un predominio entre los 4 y los 6 años.⁽¹⁾

La leucemia es una expansión clonal en una etapa de la hematopoyesis linfoide o mieloide que se expresa en una detención de la diferenciación celular con proliferación y crecimiento descontrolado de las células hematopoyéticas. 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. A diferencia de los linfomas que se originan en los ganglios y posteriormente pueden invadir la médula

ósea.⁽¹⁾

La etiología es aún desconocida y se comprende poco la compleja relación entre los factores genéticos, ambientales e inmunológicos que dan origen a la leucemia. Sin embargo los hallazgos moleculares recientes indican que se producen cambios específicos en las células progenitoras que llevan a una desregulación en la proliferación celular con expansión clonal y finalmente a la leucemia detectable clínicamente. Los eventos responsables de la inestabilidad genética de las células leucémicas no han sido identificados. Hay factores clásicamente asociados a la patogénesis de la leucemia como la exposición a radiación ionizante, algunos químicos (benceno, pesticidas, etc.) o agentes alquilantes, pero que excepcionalmente se encuentran como antecedente en los niños. Del mismo modo, hay condiciones genéticas que tienen un mayor riesgo de presentar leucemia como los gemelos idénticos en los primeros 5 años de vida (si uno la tiene el otro tiene 20% de riesgo), trisomía 21 (1 cada 95), anemia de Fanconi (1 cada 12), síndrome de Bloom (1 cada 8), agammaglobulinemia congénita, enfermedad de Kostman, etc. Sin embargo la mayoría de los niños que desarrollan leucemia son sanos previamente.⁽¹⁾

Hasta mediados de los años 60 era una enfermedad fatal con un 80% de los pacientes fallecidos a los 6 meses del diagnóstico. Desde entonces y gracias a los conceptos modernos de terapia multimodal, incluyendo terapia de soporte, se han desarrollado efectivos esquemas de tratamiento que permiten la curación en el 50 a 75% de los casos (dependiendo del tipo de leucemia).⁽¹⁾

De corta evolución, el cuadro clínico, va desde casi asintomático hasta muy grave. Los síntomas y signos más frecuentes pueden agruparse en 4 síndromes: 1) síndrome anémico; 2) síndrome hemorrágico; 3) síndrome febril, y 4) síndrome tumoral.⁽¹⁾

Además, existe compromiso de sistemas como el osteoarticular y el SNC; y de órganos como el genitourinario, gastrointestinal, pulmonar, ocular, cardíaco y cutáneo.⁽¹⁾

Clasificación de las leucemias:

La leucemia del niño puede ser aguda, crónica o congénita, relacionándose a su vez con el tipo de blasto, predominando en la leucemia aguda los blastos inmaduros y en la crónica, las células maduras.⁽¹⁾

En el niño, el 97% de las leucemias son agudas y el 3% son crónicas, dentro de las cuales esta la leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo (tipo “adulto”) y la leucemia mieloide crónica juvenil. En el niño no se presenta la leucemia linfática crónica.⁽¹⁾

La leucemia congénita es la que se presenta en las primeras 4 semanas de vida, es muy rara, generalmente de estirpe mieloide y se asocia con el síndrome de Down.⁽¹⁾

Las leucemias también se clasifican de acuerdo a la línea celular comprometida. Un 80% son linfoblásticas, un 15% mieloblásticas y un 5% indiferenciadas. El estudio del inmunofenotipo permite clasificar las leucemias según origen y etapa de diferenciación celular y tiene importancia para el pronóstico del paciente.⁽¹⁾

Leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Es la más frecuente en el niño. Para el pronóstico es importante el recuento inicial de leucocitos, siendo mejor un recuento inferior a los 20.000 que sobre 100.000 leucocitos $\times 10^9/L$. Entre los 2 y 10 años de edad, el pronóstico es más favorable que en los lactantes menores de un año.⁽¹⁾

Tratamiento: en general el tratamiento de la leucemia tiene dos pilares: la quimioterapia, cuyo objetivo es hacer desaparecer el clon leucémico y el tratamiento de soporte que incluye tanto el control de las complicaciones de la enfermedad, como las del propio tratamiento. Tiene cuatro fases con un objetivo específico para cada una: inducción de remisión, intensificación, tratamiento del SNC y terapia de continuación.⁽¹⁾

- I. **Inducción de remisión:** Para producir una remisión clínica se debe erradicar el 99% de las células leucémicas. Esto se logra en el 85% de los

casos si se usan 2 drogas (vincristina y prednisona) y es mayor que el 95% si se agregan 2 drogas más (asparginasa y antraciclinas). Entre el 3 y 5% de los pacientes no remiten, ya sea porque fallecen antes por infección o bien porque son resistentes al tratamiento.⁽¹⁾

- II. **Intensificación:** Se utiliza inmediatamente después de obtenida la remisión y en general combina varias drogas algo diferentes a las usadas en la inducción o bien se pueden usar agentes aislados pero en dosis máximas. El objetivo es reducir la masa de células leucémicas antes que aparezca resistencia a las drogas.⁽¹⁾
- III. **Tratamiento del SNC:** A comienzos de los años 70, se pudo obtener remisiones prolongadas en el tratamiento de los niños con LLA, con recaídas de hasta el 50% a nivel del SNC. Por esto se desarrollaron diferentes formas de tratamiento “profiláctico” usando quimioterapia intratecal con metotrexato (MTX) y radioterapia cráneo espinal y más tarde sólo craneal. Actualmente el tratamiento del SNC se inicia en la inducción, con un número variable de dosis de MTX intratecal (a veces asociado con corticoides y citarabina) y luego se completa en la intensificación con dosis altas de quimioterapia sistémica (MTX + citarabina) junto con varias dosis de quimioterapia intratecal, con o sin radioterapia craneal. Por los efectos adversos tardíos, asociados a radioterapia, se ha disminuido progresivamente la dosis de 24-18-12 Gy. Actualmente un importante porcentaje de pacientes no se irradia, sin que por esto haya aumentado la frecuencia de recaída en el SNC (menor a 5%).⁽¹⁾
- IV. **Terapia de continuación:** Su objetivo es destruir los blastos leucémicos remanentes y sus progenitores, afectando en menor medida a la médula ósea y preservando la respuesta inmune del paciente. En los primeros pacientes que lograron remisión no se usó otro tratamiento y todos recayeron en 2 a 4 meses, por lo que se diseñó la terapia de continuación. Lo más usado es el MTX semanal con 6-mercaptopurina diaria, por vía oral. En los pacientes con mayor riesgo de recaída se ha dado MTX en dosis mayores, o se han repetido drogas usadas en la inducción

(asparaginasa), o pares de drogas rotadas en forma semanal o mensual. El tiempo habitual en que se debe tratar una LLA es de 2 a 2 años y medio.⁽¹⁾

El objetivo es dar a cada niño la mejor terapia con la menor toxicidad asociada. Actualmente hay varios tratamientos muy efectivos para LLA y que logran una curación mayor al 70% de los pacientes.⁽¹⁾

El grupo nacional chileno (PINDA) ha realizado 4 protocolos consecutivos basados en los protocolos del grupo alemán BFM (Berlín, Frankfurt, Munster). El protocolo LLA PINDA 87, con 425 pacientes, tiene una supervivencia libre de eventos (SLE) de 62%, y el LLA PINDA 92 con 400 pacientes tiene SLE de un 75%.⁽¹⁾

Leucemia mieloide aguda (LMA).

Corresponde al 15% del total de leucemias del niño, el cuadro clínico es similar a LLA y tiene mayor tendencia a presentar infiltrados tumorales. Si es en el canal raquídeo puede haber síntomas de compresión medular con dolor y disminución de la fuerza en las extremidades inferiores. Los trastornos de coagulación también son más frecuentes, puede presentar coagulación intravascular y fibrinólisis primaria, por lo que la hemorragia del SNC es más frecuente al momento del diagnóstico.⁽¹⁾

Tratamiento: Es indispensable el estudio del trastorno de la coagulación.

Incluye la terapia de soporte, siendo muy importante el adecuado control de la infección y la hemorragia.⁽¹⁾ La remisión se obtiene en el 80-85% de los pacientes usando 2 o 3 drogas durante 7 días (citarabina, antraciclinas y epipodofilotoxinas). Se produce una intensa y prolongada aplasia asociada con una elevada mortalidad por infección. Después de obtenida la remisión algunos grupos hacen intensificación y tratamiento de SNC, con fase de continuación o sin ella. Otros grupos realizan trasplante de médula ósea. Las posibilidades de curación globales son entre 40 y 50%. La frecuencia de recaída, especialmente medular es aún muy elevada. Luego de obtenida la remisión se usa la

quimioterapia de inducción de LMA (algunos grupos lo usan simultáneamente). Con esto las complicaciones infecciosas son menos severas.⁽¹⁾

Leucemias crónicas.

Corresponden al 3% del total de las leucemias infantiles. Es un desorden mieloproliferativo clonal de la célula hematopoyética primitiva. La forma mieloide crónica tiene dos variedades: tipo adulto con cromosoma Filadelfia positivo (LMCA, igual al adulto) y la forma juvenil (LMCJ) con características clínicas, de laboratorio y citogenéticas diferentes. La variedad linfática crónica no se presenta en el niño.⁽¹⁾

Leucemia mieloide crónica tipo adulto (LMCA).

Se ve en niños mayores, con promedio de 13 años. En la fase crónica hay una producción exagerada de elementos mieloides maduros. Puede permanecer así durante meses o algunos años (2 a 3) y luego evoluciona a leucemia aguda (crisis blástica). El tratamiento en la fase crónica se hace necesario cuando los leucocitos son muy elevados. El trasplante alogénico de médula ósea con donante familiar es muy útil en este período y sólo con él habría posibilidad de curar. Cuando se presenta la crisis blástica se usa quimioterapia de acuerdo con el tipo citológico, pero en general son resistentes y cuando se logra remisión ésta es de corta duración. En esta fase el trasplante tiene menos dificultad.⁽¹⁾

Leucemia mieloide crónica tipo juvenil (LMCJ).

Se presenta en los primeros años de vida y es el único síndrome mieloproliferativo a esta edad. Los síntomas más comunes son fiebre, infecciones a repetición, visceromegalia, rash cutáneo y sangrados.⁽¹⁾

Tratamiento: aunque pueden tener respuesta con quimioterapia intensiva, la supervivencia con o sin ella es de 1 a 2 años. Fallecen por infección o progresión de la enfermedad, sin hacer crisis blástica. El trasplante de médula ósea con donante relacionado (o no) sería la única posibilidad de curar.⁽¹⁾

Leucemia congénita.

Es muy poco frecuente, alrededor de 1 por cada 40.000 nacidos vivos. Se presenta en las primeras 4 semanas de vida, con hiperleucocitosis y visceromegalia. La forma mieloblástica aguda es 9 veces más frecuente. Los niños con síndrome de Down son los que tienen mayor incidencia de este tipo de leucemia (1 cada 95).⁽¹⁾

Actualmente el PINDA está utilizando un Protocolo Internacional llamado Interfant 2006 para todos los lactantes menores de 1 año. Este protocolo ha mejorado la sobrevida en este grupo de pacientes, aunque mantiene una probabilidad de curación mucho menor que en niños mayores. Principalmente fallecen por hemorragia, infección o recaídas muy precoces, antes de los 6 meses.⁽¹⁾

b.2 Linfomas.

Los linfomas y la leucemia, constituyen alrededor del 60% de las neoplasias en menores de 15 años. En Chile es el tercero en frecuencia, después de los tumores del sistema nervioso central.⁽¹⁾

En el grupo de linfomas se incluye la enfermedad de Hodgkin, bien caracterizada desde hace muchos años, y un conjunto de enfermedades linfoproliferativas que se conocen con la denominación de linfoma no Hodgkin. Estos dos tipos de linfomas tienen grandes diferencias, tanto en la historia natural como en las complicaciones y el enfoque terapéutico. En el niño, el linfoma no Hodgkin tiene un comportamiento especial, lo que hace que las consideraciones clínicas y terapéuticas sean diferentes a las del adulto.⁽¹⁾

1. Linfoma no Hodgkin (LNH): ocupa el tercer lugar entre las enfermedades malignas más comunes de la niñez y representa aproximadamente el 6% de los cánceres en niños y jóvenes menores de 20 años.⁽¹⁾

La incidencia es de aproximadamente 1 a 1,5 por 100.000. A pesar de que no hay una edad específica de mayor ocurrencia, el LNH ocurre más comúnmente en el segundo decenio de vida y no es común en niños menores de 3 años.⁽¹⁾

En el niño es más frecuente la presentación extranodal (no ganglionar). Se originan en células más inmaduras y su leucemización es frecuente. Se caracterizan, además, por ser neoplasias de crecimiento muy rápido, que pueden duplicar su tamaño entre 12 horas y pocos días. El diagnóstico debe ser precoz para iniciar el tratamiento lo más rápidamente posible, ya que el pronóstico está en relación con el volumen de masa tumoral. A la vez, la velocidad de crecimiento es un factor importante en la respuesta a la quimioterapia.⁽¹⁾

El LNH infantil se agrupa en tres categorías generales: linfoma linfoblástico, linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt y no Burkitt) y linfoma de células grandes. Cada una de estas puede ser subdividida además sobre la base de la histología, el inmunofenotipo o ambos.⁽¹⁾

Tratamiento: En general, se considera que el LNH infantil se disemina ampliamente desde el comienzo, aun cuando parece estar localizado; por lo que se recomienda quimioterapia combinada para todos los pacientes.⁽¹⁾

La cirugía tiene un papel terapéutico cuando hace posible la resección de la mayor parte del tumor y constituye una conducta obligada, siempre que no signifique aumentar los riesgos del paciente.⁽¹⁾

La radioterapia no tiene un papel importante para controlar la enfermedad, excepto como prevención del compromiso del SNC y para reducir grandes masas tumorales.⁽¹⁾

La quimioterapia es el arma fundamental para el tratamiento del LNH. Los regímenes usados se basan en los protocolos para leucemia linfática aguda y cumplen los mismos principios básicos: una base intensiva con multidroga, para lograr la remisión, luego una etapa de intensificación y prevención del compromiso del SNC y finalmente un tratamiento de mantenimiento durante 1 a 2 años.⁽¹⁾

En la actualidad, para todas las etapas del linfoma linfoblástico, el protocolo con mejores resultados es el Berlín Frankfurt Munster (BFM) que logra una supervivencia libre en enfermedad por sobre el 90% en etapas localizadas y entre el 70 y el 80% para las avanzadas.⁽¹⁾

En los linfomas Burkitt y No Burkitt, con casi todos los esquemas se logra un 90% de curación, pero en los casos en que existe compromiso de la médula ósea sólo alrededor del 40% de los resultados son buenos.⁽¹⁾

El pronóstico para el niño con linfoma no Hodgkin linfoblástico recurrente o progresivo es malo.⁽¹⁾

2. Enfermedad de Hodgkin: corresponde a un linfoma maligno caracterizado por una infiltración celular pleomórfica con células gigantes multinucleadas, (de Reed-Sternberg), consideradas las células malignas de la enfermedad de Hodgkin).⁽¹⁾

Su incidencia es mayor en el sexo masculino, poco frecuente en menores de 5 años. Presenta una etapa de mayor incidencia en el adulto joven y otra después de los 60 años.

Tratamiento: más del 75% de los pacientes recién diagnosticados con enfermedad de Hodgkin infantil se pueden curar con radioterapia moderna, regímenes de quimioterapia de combinación o con ambos métodos.⁽¹⁾

Debe considerarse, además, que tanto la radioterapia como la quimioterapia condicionan secuelas a largo plazo, y que en el tratamiento combinado las complicaciones se multiplican. Estas consideraciones son más importantes aun en el niño, por tratarse de un organismo en crecimiento.⁽¹⁾

El linfoma de Hodgkin se considera una enfermedad recuperable, si el diagnóstico es oportuno y el tratamiento adecuado. El tratamiento radioquimioterápico en niños ofrece una supervivencia que llega casi al 90% a los 5 años, y alrededor del 80% a los 10 años. Cuando la enfermedad no cura, la recaída se produce generalmente dentro de los 2 primeros años. En los niños que se mantienen en remisión completa a los 5 años, la expectativa de curación es del 95%. La recidiva se estima en el 3,5% de los pacientes y corresponden generalmente a tumores malignos tiroideos.⁽¹⁾

b.3 Tumores sólidos de la infancia.

Se agrupan bajo esta denominación aquellas formas de cáncer infantil tumorales, excluyendo los linfomas.⁽¹⁾

Todos estos tumores pueden presentarse aislados o con metástasis. La sintomatología del tumor primario dependerá de su localización y de la capacidad de infiltrar estructuras sensibles o alterar la función de los órganos en los que se origina o que comprime. La aparición del tumor puede preceder a la sintomatología local (sarcomas de partes blandas) o aparecer muy posteriormente (osteosarcoma). Generalmente las metástasis son ganglionares, representando en ocasiones la primera señal de tumor, o pueden aparecer en la médula ósea ocasionando anemia. La sintomatología general del paciente (anorexia, astenia, adelgazamiento, sudoración) es proporcional a la extensión del tumor.⁽¹⁾

Tratamiento: se basa en el uso multidisciplinario y simultáneo de cirugía, radioterapia y quimioterapia. La finalidad del tratamiento es obtener la remisión completa continua de la enfermedad. Los principios generales de tratamiento en estos tumores son: el control local de la enfermedad (mediante cirugía y radioterapia), el control sistémico de la enfermedad (mediante quimioterapia) y el ajuste de la intensidad (intensificando el tratamiento en pacientes con pocas probabilidades de sobrevivir (alto riesgo) y su reducción en pacientes con excelente pronóstico con el fin de evitar la alta toxicidad.⁽¹⁾

Tumores sólidos de la infancia.⁽¹⁾

Tumor	Origen histológico	Localización	Incidencia
Glioma	Glial	Sistema nervioso central	15,9
Linfoma no Hodgkin	Hematopoyético	Abdomen, mediastino	9,1
Neuroblastoma	Neural embrionario	Abdomen, mediastino	8,7
Nefroblastoma	Renal embrionario	Renal	7,7
Linfoma Hodgkin	Hematopoyético	Cuello, mediastino	7,3
Meduloblastoma	Neural embrionario	Sistema nervioso central	5,5
Rabdomiosarcoma	Muscular estriado	Cabeza y cuello; genitourinario	4,3
Tumores germinales	Gonadal embrionario	Gonadal	4,0
Retinoblastoma	Retinal embrionario	Retina	3,3
Osteosarcoma	Osteoblástico	Fémur; tibia	2,9
Sarcoma de Ewing	Neural embrionario	Fémur; tibia	2,8
Hepatoblastoma	Hepático embrionario	Hígado	0,6

b.4 Histiocitosis.

Las histiocitosis representan un grupo de enfermedades diversas caracterizadas por el aumento patológico de células de tipo monocítico/macrofágico. Las clases de histiocitosis en la infancia han sido enunciadas por la “Sociedad Internacional del Histiocito”.⁽¹⁾

a) Histiocitosis Clase I o Histiocitosis de Células de Langerhans.

La histiocitosis de células de Langerhans o histiocitosis X, se manifiesta en diversas formas, a cualquier edad y con mayor frecuencia entre el primer año de vida y los 4 años de edad. La incidencia estimada es de 2 a 5 por millón, por año. Ambos sexos son afectados casi igualmente, con una ligera preferencia por los varones. Las lesiones óseas son muy frecuentes y pueden ser solitarias, sin manifestaciones sistémicas asociadas (antiguamente llamado granuloma

eosinófilo), o múltiples. Cualquier hueso plano o largo puede estar afectado, pero en más del 40% de los casos se encuentran lesiones en el cráneo. Generalmente los pacientes presentan lesiones de la piel, otorrea y masas en tejidos blandos, diabetes insípida, exoftalmo. La pérdida de dientes es una complicación frecuente de la enfermedad. En la enfermedad sistémica (antiguamente llamada enfermedad de Letterer-Siwe), a las lesiones cutáneas se le suman manifestaciones viscerales diseminadas, incluyendo linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, anemia, plaquetopenia, lesiones óseas y ocasionalmente infiltración pulmonar.⁽¹⁾

Pronóstico. La morbilidad y el pronóstico de la histiocitosis de células de Langerhans esta directamente relacionada con el número de órganos afectados, el grado en que la función de estos sistemas está alterada y la velocidad de progresión de las lesiones. Los niños menores de 24 meses tienen peor pronóstico que los pacientes de mayor edad. La insuficiencia respiratoria es la causa de muerte más común en los pacientes que han sobrevivido durante más largo tiempo. Las neoplasias secundarias han incluido astrocitoma, meduloblastoma, meningioma, osteosarcoma del cráneo, carcinoma tiroideo, hepatoma y leucemia aguda.⁽¹⁾

Tratamiento. El tratamiento de pacientes con histiocitosis de células de Langerhans depende de la extensión de la enfermedad. En los casos con enfermedad restringida el curso es generalmente benigno y las remisiones espontáneas son comunes, por lo que no es necesario un tratamiento. Los esteroides tópicos son el primer paso cuando las lesiones de la piel requieren tratamiento. Si las lesiones no responden, debe considerarse la quimioterapia. Las lesiones óseas solitarias tienden a desaparecer espontáneamente en el curso de meses o años y se ha observado que la biopsia ósea, puede iniciar la curación. Los criterios para un tratamiento adicional incluyen dolor intenso, riesgo de pérdidas de la audición, fracturas, pérdida de dientes permanentes, deformidad ósea, deterioro del crecimiento. Si solamente los ganglios linfáticos están afectados el pronóstico es favorable, usualmente sin tratamiento. En pacientes

con enfermedad extensa pero sin función alterada se han reportado resultados favorables con el uso de prednisolona. Se espera que los avances recientes en el uso de la terapia inmunosupresora y el trasplante de médula ósea modifiquen sustancialmente el mal pronóstico de los casos severos con enfermedad progresiva.⁽¹⁾

b) Histiocitosis Clase II

Histiocitosis hemofagocíticas. Comprenden la gran mayoría de pacientes con histiocitosis sin células de Langerhans. Incluye dos condiciones diferentes que son, el síndrome hemofagocítico asociado a infección y la linfocitosis eritrofagocítica familiar

c) Histiocitosis Clase III

Leucemia aguda monocítica-M5 (LAM-M5). Esta leucemia afecta a niños menores y a neonatos. Los recién nacidos afectados tienen con frecuencia compromiso extramedular, especialmente cutáneo, y se encuentran alteraciones cromosómicas.⁽¹⁾

Histiocitosis maligna. La edad media de los pacientes es de 9 a 10 años con un predominio de varones (2:1). La alteración del estado general precede semanas o meses al diagnóstico. La linfadenopatía periférica o profunda se presenta en un 90% de los casos y es dolorosa; un rasgo no habitual en las hemopatías. Se observa hepatoesplenomegalia en un 30% de los casos.⁽¹⁾

El compromiso extraganglionar incluye infiltración de tejidos blandos, osteoarticulares, serosas y pulmonar. La infiltración de la médula ósea y del sistema nervioso es menor del 5%. Los protocolos terapéuticos utilizados se basan en las estrategias de poliquimioterapia secuencial intensiva utilizadas para el tratamiento de los linfomas no-Hodgkin.⁽¹⁾

c. Tratamiento del cáncer.

c.1 Terapia multimodal.

En la evaluación, el tratamiento y el control de los niños con cáncer se requiere la participación de muchas subespecialidades pediátricas, entre las que se incluyen modalidades principales y diversos cuidados de soporte. Con frecuencia, se suelen usar más de dos de las modalidades terapéuticas principales juntas; la quimioterapia es la más empleada, seguida en orden de uso por la cirugía, la radioterapia y el tratamiento con agentes biológicos.⁽⁸⁾

c.2 Quimioterapia y Radioterapia.

El tratamiento de todo cáncer infantil tiene como objetivo la obtención y el mantenimiento de la remisión clínica completa. Ésta se define como el estado en el cual la enfermedad se hace indetectable por cualquier medio de examen clínico disponible. El cáncer puede considerarse curado si la remisión se ha mantenido por un espacio de 5 años después de finalizar el tratamiento, dependiendo del tipo de cáncer. Por ello el tratamiento puede dividirse en inducción y consolidación de la remisión.⁽¹⁾

Interacciones: Quimioterapia y Radioterapia.

Los estudios experimentales indican que la respuesta a la radiación de las células cultivadas in vitro, así como de las células tisulares tumorales y normales in vivo, se puede potenciar en gran medida cuando la radioterapia se administra conjuntamente con determinados fármacos quimioterápicos. La magnitud de la potenciación de la respuesta conseguida depende de los fármacos elegidos, las dosis administradas, la secuencia y la cronología de la radioterapia en relación con la administración de los fármacos y las características del tejido, así como de la variable de evaluación examinada. Sin embargo, también se están acumulando datos sobre la potenciación de los efectos tardíos debido a la interacción entre las modalidades terapéuticas, o a la intensificación de sus

efectos aislados sobre diferentes poblaciones celulares dentro del mismo órgano. Esta intensificación de los efectos resulta especialmente cierta en el trasplante de médula ósea, donde la terapia combinada se utiliza con frecuencia en forma de regímenes de precondicionamiento.⁽¹⁰⁾

c.3 Quimioterapia.

La quimioterapia tiene una toxicidad selectiva ya que activa la proliferación celular pero interfiere con la síntesis y replicación del ADN, con la transcripción del ARN, y con los mecanismos de transporte citoplasmático. La quimioterapia intenta destruir células tumorales con mínima toxicidad para las células normales.^(1,11)

El mecanismo de acción no es específico y determina el bajo índice terapéutico de estas drogas, como su alta toxicidad sobre los tejidos en proliferación activa, por ejemplo la médula ósea, el pelo, las gónadas y el tracto gastrointestinal. El desarrollo de los regímenes de tratamiento actuales ha sido en su gran mayoría empírico, basados en el uso comparativo de drogas utilizadas en dosis y esquemas de administración distinta.⁽¹⁾

El alto éxito del tratamiento antitumoral en niños se debió a la organización de grupos cooperativos que permitieron tratar numerosos pacientes con protocolos similares, pudiendo así evaluar la eficacia de los esquemas en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes en un tiempo mínimo. De esta manera se comparan esquemas establecidos con innovaciones terapéuticas, mejorando la calidad de los resultados. De este esfuerzo común han surgido los siguientes principios básicos del uso de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer infantil.

Intensidad de la dosis. Las drogas se utilizan en dosis máximas tolerables en esquemas intensivos de ciclos continuos. El uso de estos esquemas intensivos a corto plazo está reemplazando al de esquemas prolongados con dosis moderadas. Salvo para LLA, en la que el tratamiento dura 2 años, la terapia antitumoral se extiende en la actualidad entre 3 y 12 meses, según el tipo de tumor o su extensión.⁽¹⁾

Tratamiento a medida: El desarrollo empírico de los protocolos de quimioterapia ha llevado a reconocer situaciones clínicas en que tratamientos más agresivos no producen mejores resultados, permitiendo en ocasiones disminuir la intensidad de ellos en los casos en que los resultados se acercan a la mejoría total. Esto ha permitido catalogar a los pacientes de acuerdo con el riesgo relativo de alcanzar y mantener la remisión completa de la enfermedad.⁽¹⁾

Drogas antineoplásicas comúnmente usadas en oncología pediátrica. ⁽¹⁾

1. Interfieren con la replicación de ADN o transcripción de ARN:	
Alquilantes:	Isazofosforinas: Ciclofosfamida, Ifosfamida Derivados del Platino: Cisplatino, Carboplatino Nitrosoureas: Carmustina
Agentes que se intercalan entre las hebras de DNA:	Antraciclinas: Daunorrubicina, Doxorrubicina, Actinomycin
Agentes que previenen la reparación de DNA:	Inhibidores de Topoisomerasa: Etopósido, Tenipósido
Antimetabolitos:	Inhibidores de síntesis de pirimidinas: Citarabina Inhibidores de síntesis de purinas: Mercaptopurina, Tíoguanina Inhibidores de la dihidrofolato reductasa: Metotrexato
2- Inhibidores de síntesis proteica:	
Proteínas del huso mitótico:	Alcaloides de la Vinca: Vincristina, Vinblastina Derivados de Taxus Baccata: Taxol
Aminoácidos esenciales:	Asparaginasa
3- Otra acción:	
Corticoides	

La introducción de una serie de nuevos fármacos durante las tres últimas décadas ha conducido a remisiones más o menos completas y duraderas del cáncer. La demostración de la efectividad de los alcaloides de la vinca, los

antibióticos antraciclínicos y los derivados del platino durante los años 70, las epipodofilotoxinas en los 80 y los taxanos en los 90, ha permitido numerosas combinaciones quimioterapéuticas.⁽¹⁰⁾

La poliquimioterapia intensiva ha conseguido remisiones clínicas duraderas y completas, y curaciones aparentes, en los estadios avanzados de los linfomas no Hodgkin de células grandes y en los carcinomas testiculares.

Durante las décadas de 1960 y 1970 se utilizaron en clínica muchos fármacos antineoplásicos nuevos y en los años siguientes, el énfasis se centró en el desarrollo de nuevas combinaciones de los fármacos disponibles, con la optimización de la cronología de su administración y modulación de sus efectos tóxicos.⁽¹⁰⁾

Actualmente muchos pacientes tienen una vía venosa central, usada para obtener muestras de sangre, administrar agentes quimioterapéuticos y de antibióticos contra numerosas infecciones que pueden presentarse en el curso del tratamiento.⁽¹²⁾

La aplicación apropiada de los nuevos fármacos, o de las nuevas combinaciones estándar de fármacos, requiere conocimiento de los mecanismos de acción y del metabolismo de esos medicamentos, así como de sus efectos sobre los tejidos normales. Es relevante el efecto sobre la médula ósea y el conocimiento de las alteraciones inducidas sobre las funciones renal, gastrointestinal y pulmonar.⁽¹⁰⁾

El control quimioterapéutico efectivo del crecimiento de las células neoplásicas se basa idealmente en el conocimiento de los cambios cuantitativos y cualitativos específicos en la biología celular, resultantes de la transformación maligna. Tal transformación conlleva un cambio hereditario o cambios en las células progenitoras de prácticamente cualquier tejido.⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción farmacológica.

La mayoría de los fármacos citotóxicos actuales actúan de modo primario sobre la síntesis, la reparación o la función de macromoléculas; es decir, sobre la producción o la función del ADN, el ARN o las proteínas. Así pues, aunque se dispone de más de 35 fármacos antineoplásicos entre los que elegir, existe una

superposición considerable de sus mecanismos de acción. Estos fármacos se pueden agrupar en varias clases: fármacos alquilantes, antimetabolitos, productos naturales o semisintéticos (antibióticos, alcaloides vegetales, enzimas, anticuerpos monoclonales, epipodofilotoxinas), agentes diversos, hormonas e inhibidores de hormonas.

La elección del fármaco quimioterápico para un determinado tipo de tumor suele basarse en los resultados de los ensayos clínicos empíricos.⁽¹⁰⁾

Combinación de fármacos: Puesto que los fármacos únicos son, con pocas excepciones, incapaces de proporcionar curaciones ni remisiones significativas, se suele administrar múltiples medicamentos de forma combinada o secuencial. Esta estrategia ofrece las ventajas de maximizar la probabilidad de muerte de las células tumorales, al actuar sobre varios sitios bioquímicos diferentes, al disminuir la proliferación de células tumorales resistentes y minimizar la toxicidad para los tejidos normales, mediante la elección de fármacos con toxicidades no superpuestas.

La quimioterapia antineoplásica se está utilizando cada vez más en fases precoces de la historia clínica de las enfermedades malignas, y como terapia definitiva, para ciertas neoplasias diseminadas, como la enfermedad de Hodgkin, los Linfomas No Hodgkin de grado intermedio, el Carcinoma Testicular, el Coriocarcinoma en las mujeres y el Rabdomyosarcoma y la Leucemia Linfoblástica Aguda del niño.⁽¹⁰⁾

Desde que el tumor primario existe o corresponde a células rápidamente proliferativas, ellas son más susceptibles a quimioterapia.⁽¹¹⁾

Los agentes quimioterapéuticos son específicos o no específicos para cierta fase del ciclo celular. Los específicos interfieren con la síntesis del ADN, interfiriendo con la replicación y la unión de bases del ADN (fase S) o en la división celular (fase M). Ellos incluyen antimetabolitos (metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, azacitidina, fluorouracilo, procarbazona, e hidroxiaurea), alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina) epipodofilotoxinas (VP-16, VM-26), y asparaginasa.^(11,13)

Las drogas de fase no específica son tóxicas para las células en todas las fases de actividad celular del ciclo. ^(11,13)

Las únicas células que no son afectadas son las no proliferativas (fase G0). Estos agentes interfieren con la replicación del ADN. Los agentes no específicos incluyen alquilantes (nitrógeno mostaza, ciclofosfamida, clorambucil, busulfan, melfalan), nitrosureas (BCNU, CCNU), antibióticos (actinomicina D, doxorubicina), DTIC, y cisplatino. ⁽¹¹⁾

Desde que las células tumorales se replican asincrónicamente, ellas no son susceptibles en las fases iniciales de exposición a la quimioterapia. Los agentes quimioterápicos son eliminados rápidamente, y una dosis única no impide que las células tumorales entren a una fase susceptible tiempo más tarde. Además, el trabajo de la quimioterapia en primer orden cinético, en el cual sólo un porcentaje de células muere con cada dosis, viviendo algunas células no dañadas. Los agentes quimioterápicos son administrados en dosis fraccionadas, así si las células tumorales no son afectadas por la primera dosis son destruidas por dosis siguientes. ^(11,13)

Regímenes comunes de tratamiento dividen la terapia en inducción, consolidación y profilaxis del SNC, y tratamiento de mantención. La terapia de inducción consiste en el tratamiento con varios agentes quimioterápicos dependiendo del tipo de leucemia. Luego se da la consolidación que es la intensificación del período de tratamiento combinando el uso de antimetabolitos y otros agentes con quimioterapia intratecal o irradiación craneal como profilaxis del SNC. La muerte de células sanguíneas blancas malignas en el cerebro y espina dorsal se oculta por los efectos citotóxicos sistémicos de los agentes quimioterápicos, por la barrera sanguínea cerebral. La terapia de mantención continua por un período de 1,5 a 2 años con varios agentes quimioterápicos. ⁽¹³⁾

c.4 Radioterapia.

La radioterapia tiene un importante papel en el tratamiento local de algunos tumores infantiles. El objetivo es causar daño en el DNA de las células cancerosas, ocasionando su muerte mediante la formación de radicales libres, con mínimo daño en los tejidos adyacentes, lo cual es crítico en pacientes pediátricos. ^(1,11,12) En este aspecto comparte con la quimioterapia un índice terapéutico estrecho y alta toxicidad, con secuelas potencialmente importantes a largo plazo si se irradian tejidos en crecimiento.⁽¹⁾ Por lo tanto alguna célula en el camino de la radiación puede estar próxima a los radioisótopos implantados y puede ser afectada. La radiación externa produce una penetración gamma profunda y fotones de rayos x, y, a su vez, radioisótopos internos producen una penetración gamma y fotones de rayos x y partículas beta. Estas partículas dañan el DNA y los aminoácidos, cada uno dirigido por estructuras moleculares críticas que serán ionizadas, o también produce un efecto sobre el agua intracelular ionizada indirectamente por primera vez.⁽¹¹⁾

Los sistemas de megavoltaje más utilizados en la actualidad son el Cobalto 60 y los aceleradores lineales de partículas. Estos últimos permiten alcanzar mayor energía y menor toxicidad cutánea, centrando la dosis por debajo de la dermis.⁽¹⁾

Conceptos físicos básicos:

-La exposición se expresa en roentgen (R) y se define como el número de parejas de iones formadas en el aire por unidad de masa, para los rayos x y los rayos γ (culombios/kg).⁽¹⁰⁾

-La dosis absorbida se refiere a la energía absorbida localmente por el medio, desde la radiación incidente, y se expresa en la unidad del Sistema Internacional denominada Gray (Gy).⁽¹⁰⁾

Las células sensibles a la radiación dependen de su localización en el ciclo celular durante la irradiación. Las células son más susceptibles al daño durante el aumento de la actividad mitótica en la fase M, G1 y G2. Pero, altas dosis de radiación afectan por igual células no proliferativas en fase G0.^(11,13)

Los efectos de la radiación son letales o subletales, dependiendo de la acumulación y la cantidad de dosis de radiación. Si la dosis de radiación excede

cierto nivel, las células no pueden reparar el daño y mueren. Las células más alejadas del campo de radiación, al estar menos expuestas, muestran solamente daño limitado.⁽¹¹⁾

La terapia de radiación intenta destruir células tumorales que se reproducen en alta tasa con mínimo daño a los tejidos normales. La sensibilidad celular a la radiación depende de la localización en el ciclo celular durante la irradiación. Las células son más susceptibles al daño durante el aumento de su actividad mitótica, pero muy altas dosis de radiación afectan de igual forma a células en fase no proliferativa.⁽¹³⁾

Dosis para controlar el tumor en el contexto clínico.

En cada tipo de tumor es posible elegir una dosis que cause destrucción de un elevado porcentaje de sus células y proporcione la curación local. La dosis prescrita para los diferentes tumores humanos no es fija, sino que varía de acuerdo al tamaño, extensión, tipo, el grado patológico y de diferenciación, de su respuesta a la irradiación, de la cantidad de radiación dada en cada sesión y del número total de tratamientos.^(10,12) La dosis letal para el tumor puede definirse como la que tiene una probabilidad del 95% de controlar (curar) la neoplasia, y se la conoce como DCT.⁽¹⁰⁾

Los esquemas de tratamiento dependen de la histología del tumor, el tamaño de la masa a tratar y el umbral de toxicidad de los tejidos sanos circundantes. La utilización conjunta de radioterapia y quimioterapia potencia los efectos tóxicos de cada una, necesitando con frecuencia ajustar las dosis y esquemas de ambas.⁽¹⁾

La radioterapia es dada por un número de semanas en una serie de fracciones, usualmente espaciadas por 24 horas, lo que permite la reparación de tejidos normales.⁽¹²⁾

El resultado ideal de la radioterapia en el tratamiento del cáncer se consigue cuando el tumor es erradicado por completo y los tejidos normales adyacentes muestran una mínima evidencia de lesión estructural o funcional. Este ideal ha sido descrito como el efecto selectivo de la irradiación. Aunque el efecto

selectivo ideal se está obteniendo con mayor frecuencia en la práctica clínica, en general hay que aceptar un cierto grado de daño residual permanente como secuela de la destrucción de un tumor letal. La extensión aceptable de la alteración de las estructuras normales varía en los diferentes contextos, pero siempre se debe mantener la integridad de los tejidos vitales. La capacidad para erradicar un tumor sin complicaciones o excesiva destrucción de los tejidos normales es el factor esencial en la radiocurabilidad del tumor y se conoce como relación terapéutica. Por tanto, es necesario: 1) destruir las células tumorales con más facilidad que los tejidos normales vitales presentes en el campo de tratamiento para la misma dosis absorbida, o 2) enfocar el haz de radiación, de tal modo que se consigan dosis diferentes en el volumen del tumor y en el tejido adyacente normal. ⁽¹⁰⁾

Los tumores pediátricos figuran entre los primeros que se pudieron eliminar sin necesidad de sacrificar miembros ni tejidos blandos, seguidos por la enfermedad de Hodgkin que, entre los linfomas, fue tratada con técnicas de campo de irradiación ampliado, sin necesidad de recurrir a la disección radical de los ganglios cervicales. El tratamiento con radiación de los cánceres de cabeza y cuello que afectan a la laringe y a otras regiones de la vía aerodigestiva superior permite conservar la voz y la deglución. ⁽¹⁰⁾

Objetivos de la radioterapia oncológica:

*Curación: el estado físico general del paciente debe ser bueno y es necesario emplear medidas de apoyo para mantener la higiene, la nutrición y los perfiles sanguíneos. Por lo general, el paciente tolera bien el ciclo de radiación y la mayoría de los efectos secundarios agudos desaparecen en las primeras semanas siguientes al fin del tratamiento. Algunos efectos tardíos, como la fibrosis y la depleción celular, pueden aparecer años después, pero la morbilidad grave y las complicaciones letales suelen ser mínimas.

* Paliación: la paliación requiere con frecuencia niveles de radioterapia potencialmente curativos, aunque también se administran dosis menores. Su finalidad consiste en:

- Permitir un período sin síntomas apreciablemente más prolongado que la debilidad causada por el ciclo de radioterapia.
- Prolongar la supervivencia útil o confortable, incrementando así la duración y la calidad de vida.
- Aliviar los síntomas discapacitantes (como hemorragia, dolor y obstrucción), incluso cuando no se pueda prolongar la supervivencia.
- Evitar los síntomas inminentes, como hemorragia, obstrucción y perforación.
- Asegurar que el tratamiento no tiene en sí mismo efecto debilitador y que no da lugar a complicaciones más graves que las causadas por el mismo proceso neoplásico. ⁽¹⁰⁾

d. Efectos del tratamiento antineoplásico.

d.1 Efectos generales.

Efectos generales posteriores al uso de Quimio y Radioterapia.

La radioterapia en conjunto con cirugía y quimioterapia ha producido un aumento significativo en la curación de muchas enfermedades malignas pediátricas en cabeza y cuello. Sin embargo esta modalidad de tratamiento puede producir resultados adversos que se manifiestan durante y después de completarse la terapia. ⁽¹⁴⁾

La quimioterapia utilizada en el cáncer inhibe los procesos celulares de tejidos malignos y sanos, principalmente por la interferencia en la división celular pero también en células que no están en el ciclo celular. La aplicación sistémica de tales drogas causa frecuentemente efectos agudos severos, supresión de la médula ósea o efectos adversos tardíos como neurotoxicidad y cardiomiopatía. ⁽¹⁵⁾

La quimioterapia presenta importantes efectos secundarios debido a su acción

no específica sobre células con un alto índice mitótico, causando daño tanto en células normales como neoplásicas.⁽¹⁶⁾

Las manifestaciones clínicas más importantes sobre los tejidos orales, debido a las drogas usadas en quimioterapia incluyen mucositis, xerostomía, sangramiento e infecciones. Estas complicaciones pueden causar discomfort en el paciente, reducción del suplemento nutricional, interferir con la continuación del tratamiento y facilitar la diseminación sistémica de infecciones orales.⁽¹⁶⁾

El uso de la combinación de diferentes drogas usadas en quimioterapia puede aumentar la frecuencia de las complicaciones orales, así como también el tipo de agente quimioterapéutico, su dosis y frecuencia de administración.⁽¹⁶⁾

Aunque el cáncer oral es raro en la infancia, debemos tener presente que el 53% de los tumores malignos infantiles son de cabeza y cuello, incluidos el SNC y órganos linfoides (carcinoma nasofaríngeo, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, estasio-neuro-blastoma olfativo y otros) y que aunque el cáncer esté localizado fuera del área maxilofacial, la quimioterapia ejerce su acción de forma agresiva y sistémica en un organismo en pleno desarrollo.⁽⁷⁾

Aunque muchos agentes antineoplásicos causan efectos agudos (ej: fatiga, anemia, náusea crónica) que predisponen a daño neuropsicológico, estos efectos son generalmente limitados. Sin embargo, algunas exposiciones a quimioterapia pueden resultar en efectos específicos tardíos neurocognitivos; por ejemplo, el uso de altas dosis intravenosas e intratecales de metotrexato en el tratamiento de niños con LLA ha sido ocasionalmente asociado con cambios de sustancia blanca (leucoencefalopatía) y déficit cognitivos que involucran procesos de información, memoria y de ejecución de funciones. Estos déficit pueden resultar en dificultades de aprendizaje, reflejado en bajo nivel de coeficiente intelectual.

Así como la radioterapia, ciertas drogas de quimioterapia se asocian con déficit neurosensorial que pueden producir daño en el aprendizaje. El cisplatino causa comúnmente riesgo o alta frecuencia de pérdida irreversible de audición. Otros factores que contribuyen al riesgo de pérdida de audición sensorineural son edad temprana al momento del tratamiento y modalidad de terapia combinada

con terapia de radiación craneal (TRC). El uso de medicamentos como furosemida y aminoglucósidos puede posteriormente aumentar el riesgo de daño permanente en la audición post quimioterapia o radioterapia.⁽¹⁷⁾

Existen complicaciones orales en pacientes con leucemia linfoblástica aguda independiente del protocolo de quimioterapia usado en el tratamiento. Estas alteraciones orales han sido observadas con alta frecuencia durante la primera semana después del inicio de la terapia antineoplásica, para declinar gradualmente en las dos semanas siguientes. Estas semanas son caracterizadas por la renovación de las células normales y la resolución de la lesión hasta el próximo ciclo de quimioterapia.⁽¹⁶⁾

Las manifestaciones orales de leucemia comprenden una serie de síntomas producto de la enfermedad por sí sola y complicaciones del tratamiento. Las más frecuentemente observadas son por quimioterapia y radioterapia, las que inducen inflamación de la mucosa oral o mucositis. La mucositis se manifiesta típicamente como zonas eritematosas, lesiones tipo quemaduras localizadas o difusas y lesiones ulcerativas. Esto se asocia con dolor, odinofagia, disgeusia y subsecuente deshidratación y malnutrición lo que empeora la calidad de vida de los pacientes afectados. El segundo grupo más común de complicaciones orales son las infecciones oportunistas que se desarrollan frecuentemente en condiciones de inmunosupresión en pacientes con leucemia. Sobre un 30% de los pacientes sufre de lesiones infecciosas orales, siendo las infecciones fúngicas las más frecuentes.⁽¹⁸⁾

La quimioterapia puede tener también efectos significativos en el crecimiento. El riesgo de deterioro en el crecimiento de cada individuo sobreviviente depende del tipo de cáncer, del tipo de tratamiento y de la edad de presentación.⁽¹³⁾

Efectos a nivel de la región dentofacial debido a quimioterapia son difíciles de determinar por la variedad de agentes quimioterápicos administrados.⁽¹³⁾

La QT estándar coadyuvante en etapas tempranas de pacientes con cáncer se considera de alto riesgo para el desarrollo tardío de enfermedades recurrentes que incluyen la combinación de ciclofosfamida, epirubicina (o metotrexato) y 5-fluorouracilo (CEF o CMF). La droga alquilante ciclofosfamida y el antibiótico

citostático epirubicina son fase ciclo celular independientes, mientras el metotrexato y 5-fluorouracilo son antimetabolitos de la fase ciclo celular específicos.⁽¹⁵⁾

Aunque estos mecanismos no están completamente claros, la exposición a quimioterapia intensiva puede afectar negativamente la línea de crecimiento. Afortunadamente, niños que han recibido quimioterapia convencional para su cáncer raramente experimentan daño de crecimiento. Pese a que los niños generalmente exhiben bajo crecimiento cuando están en terapia de cáncer, la ganancia de crecimiento es frecuentemente observada después de completarse el tratamiento.⁽¹⁷⁾

La evaluación de la disfunción del crecimiento involucra la revisión cabal del tratamiento del cáncer, historia familiar, y la documentación del curso seguido por el peso y la estatura. Se recomienda realizar el estudio una vez que el crecimiento y el desarrollo de la pubertad se hayan completado. Niños que presenten un crecimiento bajo lo normal deberán ser referidos a endocrinología para una investigación apropiada.⁽¹⁷⁾

La deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC) en cuanto a quimioterapia sola, raramente ha sido reportado, no así los agentes quimioterápicos específicos que si han sido identificados como factores causales. Un niño con tasa de crecimiento bajo lo normal en forma persistente, falla en demostrar ganancia de crecimiento, o carece de brote de crecimiento puberal, debe ser evaluado por posible DHC.⁽¹⁷⁾ La aparición de hipotiroidismo post quimioterapia es rara.⁽¹⁷⁾

Las infecciones son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños con leucemia mieloide aguda (LMA). Estos pacientes tienen riesgo particularmente elevado de infección probablemente relacionada con la intensidad de su tratamiento y el enfoque de la terapia en el compartimiento mieloide dando lugar a episodios repetidos de neutropenia prolongada y profunda. Infecciones no sólo contribuyen en la mortalidad sino también a prolongar la hospitalización, el compromiso de entrega de quimioterapia

posterior, afectan la calidad de vida y aumentan la utilización de asistencia pública.⁽¹⁹⁾

Se sabe por estudios clínicos que los niños que reciben diferentes intensidades de quimioterapia experimentarán diferentes tipos de complicaciones infecciosas. La prevalencia de infección varía dependiendo del tipo de tratamiento. Estos hallazgos proveen información sobre los mecanismos tras la susceptibilidad a infección en pacientes pediátricos con LMA.⁽¹⁹⁾

La leucemia aguda es una complicación secundaria en niños y adolescentes que han sido tratados por cáncer. La leucemia linfoblástica aguda secundaria (LLA s) rara vez se informó anteriormente, pero puede ser distinguida hoy desde una LLA primaria por la comparación de inmunoglobulina y receptores de células T. La leucemia mieloide aguda secundaria (LMA s) es mucho más común, y en algunos casos puede ser en realidad un segundo cáncer. El tratamiento más ampliamente reconocido como factor de riesgo relacionado corresponde a los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas y antraciclinas).⁽²⁰⁾ Numerosos estudios han confirmado que el tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II (epipodofilotoxinas y antraciclinas) y agentes alquilantes aumentan la probabilidad de LMAs. El riesgo de LMAs es influenciado por factores de tratamiento, incluyendo la programación de administración y la medicación propiamente tal. El rol de los factores del huésped, tales como detoxificación enzimática y tumores primarios, han sido considerados. Los riesgos y beneficios del uso de epipodofilotoxinas como agente principal en los regímenes de tratamiento de cáncer infantil no están claros. El beneficio de epipodofilotoxinas puede primar ante el riesgo de LMA en algunos casos de alto riesgo de LLA en la infancia, aunque son necesarios más estudios para confirmar esta posibilidad. En suma, la probabilidad de LMAs puede ser reducida por control o consideración de otros factores de riesgo, tales como la concomitante administración de drogas, administración programada, y características del hospedero. Son necesarios más estudios para determinar lo más apropiado para ser aplicado en pacientes pediátricos.⁽²⁰⁾

Efectos Generales Post Terapia combinada de Quimioterapia y Radioterapia.

En el largo plazo, de los pacientes sobrevivientes tratados con radioterapia de cabeza y cuello, 77% tienen leve a severo daño en tejidos blandos y huesos. La severidad de la alteración varía con la edad, dosis de radiación y tamaño del campo y si la radioterapia se combina con quimioterapia. En un grado importante, las glándulas salivales, mucosa oral, piel y huesos son susceptibles a cambios que pueden resultar en complicaciones constitucionales como deshidratación, malnutrición e infecciones sistémicas.⁽¹⁴⁾

Tanto la quimioterapia como la radioterapia producen efectos secundarios a corto plazo, reversibles e irreversibles.⁽¹⁾

Toxicidad hematológica: uno de los efectos reversibles que limitan la agresividad del tratamiento citostático es el que se produce sobre la médula ósea. Todas las series hematológicas se afectan, determinando anemia, leucopenia y trombocitopenia, que si bien son reversibles pueden producir complicaciones graves. De ellas la más severa es la sepsis en el paciente neutropénico, habitualmente causada por gérmenes de la microbiota del paciente que sin tratamiento evoluciona rápidamente hacia el shock séptico con alta mortalidad. Por otro lado la quimioterapia induce inmunosupresión en los pacientes en tratamiento activo, quienes son susceptibles de sufrir infecciones diseminadas oportunistas por hongos (*Candida albicans*), virus (Herpes-varicela) y parásitos (*Pneumocystis carinii*).⁽¹⁾

Crecimiento y desarrollo: tanto los fármacos antitumorales como la radioterapia afectan profundamente el crecimiento del niño. El efecto de la quimioterapia es global, casi siempre reversible y multifactorial e incluye el efecto directo de las drogas sobre los tejidos en crecimiento así como el efecto de anorexia y anemia prolongadas en el estado nutricional de estos pacientes. El efecto de la radioterapia es local y puede afectar permanentemente el crecimiento de los tejidos irradiados. Por otro lado la radioterapia craneana, utilizada en el tratamiento de tumores del SNC o como profilaxis en tumores del sistema linfático, puede producir déficit hormonal severo.⁽¹⁾

Tumores secundarios: una de las secuelas más temidas del tratamiento tumoral es el desarrollo de una nueva forma de cáncer tiempo después de que el niño se haya curado de su tumor primario. Afortunadamente este evento es muy poco frecuente, ocurre en menos del 5% de los casos, aunque esta proporción deberá estar siempre en reevaluación en la medida que los tratamientos de algunas enfermedades se hacen cada vez más agresivos.

Secuelas derivadas del tratamiento oncológico (radioterapia y quimioterapia).⁽⁹⁾

Órganos o sistema afectado	Secuelas
Tejido óseo	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de la talla sentado -Escoliosis -Deformidades del cráneo y cara -Deslizamiento de la cabeza femoral -Necrosis aséptica de la cabeza femoral -Anomalías dentarias
Músculos y tejidos blandos	Atrofia, fibrosis, deformaciones, cicatrizaciones, alteraciones de la función
Sistema cardiovascular	Insuficiencia cardíaca congestiva
Aparato respiratorio	Enfermedad restrictiva, alteración de las pruebas funcionales, reducción de la capacidad de difusión
Sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución del coeficiente intelectual -Disminución de la capacidad de concentración, atención y rendimiento -Parálisis y paresias
Sistema urogenital	<ul style="list-style-type: none"> -Cistitis hemorrágica, fibrosis, necrosis, telangiectasia y cáncer de la vejiga -Necrosis, disfunción tubular, disminución de la filtración glomerular -Azoospermia, oligoespermia, impotencia, ginecomastia -Disminución de testosterona, hiperprolactinemia -Insuficiencia ovárica, alteración de los caracteres sexuales secundarios, amenorrea, menopausia precoz -menor fertilidad
Aparato digestivo	<ul style="list-style-type: none"> -Enteritis, adherencias, estenosis, síndrome de malabsorción Necrosis hepatocelular, estasia biliar, cirrosis, fibrosis
Órganos de los sentidos	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la visión y lágrimas. Opacidad de cuerpo vítreo y cristalino Sordera, vértigo

Efectos secundarios más frecuentes de las drogas empleadas en quimioterapia de los cánceres infantiles: ⁽¹⁾

1- Efectos secundarios comunes a la mayoría de las drogas:

- Transitorios: náuseas y vómitos, alopecia, mucositis, anemia, neutropenia, trombocitopenia, inmunosupresión, hepatitis
- Permanentes: esterilidad

2. -Efectos comunes específicos por fármacos:

- Cardiológico: miocardiopatía restrictiva (adriamicina, daunomicina)
- Esclerosis venosa (vincristina, adriamicina, actinomicina)
- Pulmonar: fibrosis pulmonar (metotrexato, bleomicina)
- Nefrouinario: insuficiencia renal crónica (cisplatino, ciclofosfamida), cistitis hemorrágica (ciclofosfamida)
- Neurológico: neuropatía distal motora (vincristina, vinblastina), encefalopatía desmielinizante (metotrexato), ataxia extrapiramidal (citarabina)

Efectos generales post radioterapia.

La administración de radiación ionizante en el interior de la materia biológica induce una serie de interacciones que pueden dar lugar a una gran variedad de efectos biológicos.⁽¹⁰⁾

Existen estructuras celulares sensibles a la radiación, como el núcleo, proteínas, lípidos, y ADN.⁽¹⁰⁾

Efectos tisulares de la radiación. ⁽¹⁰⁾

Existen alteraciones tanto funcionales como estructurales, incluso en tejidos no incluidos en área expuesta a la radiación.

Cuando se evalúan los efectos tisulares de la radiación, es importante diferenciar el tejido con respuesta aguda del que tiene respuesta tardía.

Tejidos con respuesta aguda: las respuestas agudas o precoces se observan por lo general en tejidos con elevada capacidad proliferativa y renovación rápida de sus células, como la mucosa gastrointestinal, la medula ósea, la piel y la mucosa orofaríngea y esofágica.

Tejidos con respuesta tardía o crónica: se ha considerado clásicamente que los efectos tardíos de la radiación representan la respuesta de los tejidos con proliferación lenta, por ejemplo el tejido nervioso central (oligodendrocitos) o el periférico (células de Schwann), el riñón (epitelio renal), la dermis (fibroblastos) y los huesos (osteoblastos y condroblastos).⁽¹⁰⁾

Los efectos de la radiación en la región dentofacial fueron asociados con la edad del paciente al inicio de la terapia y al uso de radiación craneal. Las anomalías fueron más severas en pacientes que recibieron radiación a edades tempranas y en alta dosis.⁽¹³⁾

Aunque la radioterapia (RT) juega un importante rol en el manejo del cáncer de cabeza y cuello, es asimismo asociada con severas reacciones no deseadas. Frecuentemente la mucosa oral y los maxilares serán inevitablemente incluidas en el campo de RT.⁽²¹⁾ La exposición a radiación puede inducir cambios divididos en 2 grupos:

Efectos tempranos o agudos, que son observables durante un corto tiempo después del tratamiento, afectando mucosa, gusto y glándulas salivales; y

Efectos tardíos, que se desarrollan meses o años después de finalizada la terapia de radiación, afectando glándulas salivales, dientes, hueso, músculos y piel.⁽¹⁴⁾ El grado, progresión e irreversibilidad de estos cambios se relacionan con la dosis de radiación, la edad de ocurrencia de la enfermedad, el campo de irradiación, el grado de hipovascularización y de hipocelularidad de los tejidos y la capacidad curativa de las células epiteliales expuestas.

Mucositis: es el efecto secundario más preocupante que sufren casi todos los pacientes bajo radiación de cabeza y cuello, aproximadamente en la tercera semana de tratamiento.^(14,22) Se debe a una disminución en la renovación celular del epitelio, lo que causa atrofia, inflamación y ulceración en la mucosa.^(14,22)

Disfunción del gusto y malnutrición: alteración en el gusto es un efecto directo de la radiación en las papilas fungiformes a nivel de la lengua. Los pacientes tienen alterado el desarrollo del gusto, existe pérdida parcial o pérdida completa

del gusto.⁽¹⁴⁾

Cambios óseos: la exposición a altos niveles de radiación ionizante provoca cambios en la matriz ósea experimentando cambios fisiológicos irreversibles como el estrechamiento de los canales vasculares (endarteritis), disminuyendo de esta manera el flujo de sangre a la zona, causando atrofia, osteoradionecrosis (ORN) y fracturas patológicas.^(14,22)

La ORN es la desvitalización del hueso irradiado, de carácter irreversible y progresiva.⁽²²⁾ La extracción dental es uno de los factores de mayor riesgo en el desarrollo de ORN. La mandíbula es mucho más susceptible que el maxilar⁽¹⁴⁾ debido a su baja vascularización y alta densidad ósea.⁽²²⁾ Las manifestaciones clínicas de ORN pueden incluir dolor, fístulas orofaciales, hueso expuesto necrótico, fractura patológica y supuración. Un tercio de los casos de ORN ocurre espontáneamente.⁽²²⁾

En suma, los cambios histológicos óseos en niños bajo radioterapia pueden producir anomalías en el crecimiento y maduración de la estructura del esqueleto craneofacial principalmente en los centros de crecimiento cartilaginoso, como son el cóndilo mandibular y la sutura sinfisaria del maxilar. Las anomalías craneofaciales y dentales pueden causar severas secuelas cosméticas o funcionales necesitando intervención quirúrgica u ortodóncica.⁽¹⁴⁾

Jaffe et al., en un estudio a largo plazo en niños sobrevivientes al cáncer, reportó que un 82% de los pacientes irradiados, presentaban anomalías maxilofaciales.⁽¹³⁾ Asimismo cuando los músculos masticatorios y la ATM son incluidas en el campo de radiación, puede causar trismus y disfunción mandibular. La apertura limitada de los maxilares interfiere con una adecuada higiene oral, aplicación de flúor, nutrición y tratamiento dental.^(14,22) Se cree que los ejercicios de la mandíbula pueden limitar la severidad del trismus, pero no así la fibrosis.⁽²²⁾

Otro tipo de consecuencias que pueden ocurrir son, retraso intelectual, pérdida auditiva, secuelas psicológicas. Aunque estos efectos son raros pueden causar problemas considerables.⁽¹⁴⁾

La Terapia de Radiación Craneal (TRC) es una modalidad importante de tratamiento en tumores cerebrales malignos y leucemia pero que compromete el SNC. Los avances tecnológicos han permitido mejorar la detección del sitio específico del tumor, reduciendo la radiación ionizante circundante al parénquima cerebral.⁽¹⁷⁾

El daño neurosensorial post TRC es común, así como también los aspectos anatómicos de la órbita, la disminución de la agudeza visual y la pérdida de visión completa después del daño al cristalino, cornea y retina. Los efectos oculares más comunes post radiación incluyen la formación de cataratas y disminución en la producción de lágrimas, guiando la neurovascularización y queratinización corneal. La retinopatía es rara pero puede ocurrir años después de la terapia de radiación.⁽¹⁷⁾

Los pacientes que sobreviven a cáncer cerebral y facial y que han sido sometidos a radioterapia tienen alto riesgo de daño a nivel de hipotálamo y pituitaria (HP) y manifiestan comúnmente síntomas de disfunción endocrina. La probabilidad de déficit de la hormona pituitaria se relaciona directamente con la dosis de radiación acumulada y con el tiempo transcurrido desde que se completa la radioterapia. Por otra parte la edad al momento del tratamiento se relaciona inversamente con disfunción hipotálamo-pituitaria (HP).⁽¹⁷⁾

La endocrinopatía más común luego de daño hipotalámico es la deficiencia en la hormona del crecimiento (DHC), seguido de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), gonadotropinas (hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH), y deficiencia de hormona adrenocorticotropina. En general, niños que han recibido bajas dosis de TRC (ej: pacientes con LLA que recibieron 18 a 24 Gy de TRC como prevención del SNC) comúnmente muestran síntomas de DHC y pubertad precoz, y aquellos tratados con 30 Gy (dosis estándar en pacientes con tumor cerebral) es más probable que presenten panhipopituitarismo.⁽¹⁷⁾

Carcinogénesis de la radiación.

Existen datos convincentes sobre la inducción de tumores en seres humanos sometidos a dosis de radiación relativamente elevadas.⁽¹⁰⁾

d.2 Alteraciones dentarias.

Alteraciones dentarias en pacientes pediátricos oncológicos.

Los avances en el tratamiento del cáncer infantil de las últimas décadas, han hecho que este tipo de población requiera una mayor asistencia médica a todos los niveles, previniendo y, en lo posible, evitando las complicaciones derivadas de la propia neoplasia y de su tratamiento ^(23,24) entre las que se encuentran las alteraciones orales.⁽⁷⁾

Los efectos tardíos del tratamiento oncológico en el desarrollo orofacial y dental llegan a ser significativos con el potente impacto clínico que puede afectar la calidad de vida de los sobrevivientes. La severidad de los efectos a largo plazo depende de la edad del niño al inicio del tratamiento y si la quimioterapia es combinada con radiación o no.

El complejo proceso del desarrollo de los dientes se inicia en las fases tempranas del desarrollo embrionario, y se extiende hasta los primeros años de vida, período durante el cual los dientes son muy susceptibles a la acción de agentes etiológicos, genéticos o ambientales, lo que puede traducirse a su vez, en alteraciones de número, tamaño, forma, color o estructura de los dientes.⁽²⁵⁾

Los niños tratados en edades tempranas presentan los defectos dentales más severos, sugiriendo que dientes inmaduros tienen alto riesgo de desarrollar alteraciones del desarrollo dental.⁽²⁶⁾

Otros estudios reportan además, que los niños con dentición permanente que están recibiendo terapia antineoplásica presentan un aumento en el número de caries, opacidades del esmalte y raíces cortas. Condición que se ve favorecida

por la alteración de la flora oral, incremento en la ingesta de alimentos cariogénicos y mala higiene oral.⁽²⁷⁾

Las radiografías panorámicas previas al tratamiento antineoplásico son usadas para predecir el desarrollo de anomalías en las raíces dentarias, tales como su disminución en longitud, cierre prematuro y ausencia entre otros. Aun cuando las raíces estén dañadas, las coronas pueden ser normales.⁽²⁸⁾

Alteraciones dentarias post terapia combinada de QT y RT.

Protocolos de tratamiento antineoplásico tienen alto riesgo de generar anomalías del desarrollo de las estructuras orodentales.⁽²³⁾ Niños tratados con radiación y quimioterapia muestran complicaciones agudas en la cavidad oral y complicaciones a largo plazo en el desarrollo dental y craneofacial.⁽¹³⁾

Muchos niños reciben ambos tipos de tratamiento, y distinguir los efectos de quimioterapia de aquellos causados por radiación es difícil. La naturaleza y severidad de un potencial sitio de efectos varía con la edad del niño y el diagnóstico, dosis y programa de tratamiento, y la región anatómica tratada.⁽²⁸⁾

Las secuelas dentales de quimioterapia y radiación son irreversibles. El resultado de ambos tipos de tratamiento son cambios salivares, infecciones orales y cambios en el desarrollo orodental los cuales pueden incluir cambios en el desarrollo dental (calcificación incompleta, hipoplasia de esmalte, desarrollo radicular retrasado o detenido, cierre prematuro de ápices, microdoncia y agenesia completa de dientes). Otros factores vistos son la edad del niño al momento del diagnóstico y el subsiguiente tratamiento.⁽²⁹⁾



Figura 1. Paciente oncológico con microdoncias en sus segundos premolares superiores.

La literatura al respecto, indica una mayor incidencia y gravedad de patología aguda oral en la edad pediátrica, debido a una cinética celular más acelerada, como mucositis, ulceraciones bucales, infecciones herpéticas, candidiasis, hemorragias y queilitis, apareciendo en fases de aplasia y elevando su presencia desde un 8% hasta un 35%, ante la existencia de caries, gingivitis y mala higiene oral, previo a recibir el tratamiento oncológico.⁽⁷⁾

El daño por quimioterapia es directo según la dosis y repetición de varios agentes. Odontoblastos y ameloblastos en fases susceptibles del ciclo celular son dañados fácilmente. Células en etapas germinales no proliferativas, al momento de recibir quimioterapia, no son afectadas y muestran desarrollo normal. Esto difiere de terapias con altas dosis de radiación, en las que cada célula dental no proliferativa puede ser destruida. Además, aunque la radiación solamente afecta células en su camino, la quimioterapia tiene efectos sistémicos. Así el desarrollo de células odontogénicas alejadas del tumor es susceptible a daño por quimioterapia que incluye desarrollo radicular detenido, inhibición de la formación de dentina y defectos del esmalte. Por lo tanto células tumorales que no son destruidas por un tipo de terapia pueden ser destruidas por otras. Debido

a que son múltiples agentes en la terapia es difícil atribuir defectos específicos a uno solo en la odontogénesis.⁽¹³⁾

Jaffe et al. reportó 45 pacientes con desarrollo dentario retrasado o detenido, raíces cortas y romas y calcificación incompleta después de irradiación en la región de cabeza y cuello. Nasman et al. observó que las alteraciones más severas ocurren a nivel de los dientes mandibulares en niños tratados con irradiación sistémica y ciclofosfamida. Kaste et al. reportó que la terapia oncológica se asocia a anormalidades dentales en pacientes que sobreviven a LLA. La frecuencia de anomalías dentales fue determinada en relación a la edad de inicio del tratamiento, la irradiación craneal y el protocolo de quimioterapia, reportando el caso de un paciente que recibió radio y quimioterapia y alrededor de los 4 años presentó severas malformaciones dentarias. En el presente caso, la radioterapia aplicada parece ser probable factor causal de desarrollo dentario anormal.⁽³⁰⁾

Los niños que reciben irradiación craneal en combinación con quimioterapia muestran alteraciones en el desarrollo radicular.⁽²³⁾

También pueden aparecer diversas manifestaciones orales crónicas, a veces asociadas entre ellas, a diferencia del adulto, por tratarse de pacientes que están en una situación de desarrollo y crecimiento de su dentición y estructuras faciales. De este modo, podemos observar anomalías óseas, agenesias dentarias, microdoncias, anomalías del esmalte, todas ellas con una prevalencia mayor que en la población sana y sobre todo, malformaciones dentarias a nivel de raíces, coronas y presencia de dientes rudimentarios. Influyen factores como el tipo de tratamiento recibido (quimioterapia y/o radioterapia en el área maxilofacial) y la edad a la cual se recibe el tratamiento (terapia en los primeros años de la vida). Está demostrada una correlación entre el momento de aplicación del tratamiento y las piezas dentarias afectadas en función del inicio de la mineralización de las mismas. Por otra parte, la mayoría de estudios en este grupo poblacional demuestran que las caries, la patología gingival y las maloclusiones aumentan con la edad, igual que en la población sana.⁽⁷⁾

La terapia de quimiorradiación es usada en pacientes pediátricos oncológicos causando frecuentemente anomalías del desarrollo dental que afectan el cuidado dental futuro. Defectos incluyen agenesias de dientes y raíces, raíces cortas y débiles, y defectos de esmalte localizados.⁽¹¹⁾

El conocimiento de la etapa de desarrollo dental en el tiempo de tratamiento oncológico y el tipo de terapia permiten clínicamente predecir los efectos dentales de la quimiorradiación.⁽¹¹⁾

Así como la vida de los pacientes aumenta, los efectos dentales del tratamiento oncológico llegan a ser clínicamente significativos. La quimiorradiación es parte importante del tratamiento oncológico pediátrico y esto implica que se produzcan agenesias dentarias, microdoncias, raíces cortas, cierre apical prematuro e hipocalcificación coronaria. Comprender las causas de estos cambios en el desarrollo dental es importante para un apropiado diagnóstico, pronóstico, y tratamiento dental de estos pacientes.⁽¹¹⁾

La oncoterapia contemporánea ha tenido progresos en niños que sobreviven a enfermedades malignas, pero la quimio y radioterapia también tienen efectos dañinos. Las anomalías fueron vistas en radiografías panorámicas obtenidas antes, durante y después del tratamiento incluyendo por ejemplo, hipodoncia, (anodoncia parcial), microdoncia, patrones de erupción alterados, y falta de crecimiento y desarrollo radicular.⁽²⁸⁾

Anomalías dentarias similares han sido reportadas en un pequeño número de pacientes con neuroblastoma tratados con trasplante de médula ósea después de quimioterapia e irradiación total de cabeza /cuello y en pacientes que reciben irradiación de cabeza/cuello como terapia local en metástasis.⁽³¹⁾

Una alta prevalencia de microdoncia (78%) se ha visto en un grupo de pacientes con alto riesgo de neuroblastoma tratado con trasplante autólogo de células madre después de terapia mieloablasiva con altas dosis de quimioterapia y/o irradiación total del cuerpo. Se ha visto que pacientes jóvenes tienen alto riesgo de agenesia o microdoncia.⁽³¹⁾

Sonis et al. determinaron que un 94% de los niños de su grupo de estudio, que habían recibido terapia combinada de quimio y radioterapia, tenían desarrollo dental anormal. La severidad de estas anomalías fue mayor en niños que recibieron tratamiento antes de los 5 años de edad y en aquellos que recibieron radioterapia. Anomalías dentales observadas incluyen agenesias dentarias, desarrollo dental detenido, microdoncia y displasias del esmalte. Anomalías craneofaciales ocurren en 18 de 20 (90%) de los pacientes que han recibido quimioterapia más 24 Gy de radioterapia antes de los 5 años de edad.⁽¹³⁾

El tratamiento antineoplásico de quimio y radioterapia al no ser específico para las células neoplásicas sino también actuar a nivel de células normales con actividad metabólica puede ocasionar anomalías en el desarrollo dental y facial. La magnitud de estas anomalías depende de factores como el tipo de agente quimioterápico usado, su vida media, y número de células en fases susceptibles del ciclo celular. Células mesenquimáticas indiferenciadas son menos afectadas, y odontoblastos diferenciados probablemente tienen la habilidad de producir tejido dental durante la quimioterapia.⁽²⁶⁾

Niños menores de 5 años tratados en combinación de quimioterapia y 24 Gy de irradiación craneal mostraron alteraciones en el desarrollo dental y craneofacial.⁽³²⁾

Radio y quimioterapia inducen cambios cualitativos en el esmalte, pero también, en alto grado, cambios cuantitativos se han visto con el aumento en la prevalencia de alteraciones en la formación radicular y microdoncia en niños tratados con irradiación sistémica, indicando que las células de la vaina radicular de Hertwig's son extremadamente radiosensibles. La severidad y extensión de las alteraciones en la formación dental va de acuerdo a la edad de irradiación sistémica. Niños tratados entre 3.2 y 5.4 años de edad muestran las alteraciones más severas. En este intervalo de edad, la formación radicular está en etapa inicial en todos los dientes permanentes excepto en el segundo y tercer molar.⁽³²⁾

Sonis, et al. mostraron que niños de 5 años que recibieron irradiación craneal en

combinación con quimioterapia presentan alteraciones en el desarrollo dental, principalmente a nivel radicular.⁽³²⁾ Asimismo informó que no hay aumento en la prevalencia de caries en niños sometidos a terapia antineoplásica y que niños tratados con irradiación sistémica durante TMO muestran disminución en la tasa de secreción salival. Las alteraciones del esmalte fueron igualmente distribuidas en niños tratados con quimioterapia sola o con irradiación sistémica. Niños tratados con irradiación sistémica muestran severas alteraciones en el desarrollo radicular.⁽³²⁾

Niños que sobreviven a enfermedades malignas comúnmente desarrollan problemas dentales como resultado de quimio y radioterapia durante el desarrollo de la dentición permanente. Secuelas dentales pueden incluir agenesia dentaria, microdoncia, hipoplasias de esmalte, y alteraciones en el desarrollo radicular. Factores de riesgo de estas anomalías incluyen edad temprana de tratamiento (principalmente bajo los 5 años) y TRC o irradiación en cabeza y cuello. Se recomienda un examen dental cada 6 meses.⁽¹⁷⁾



Figura 2. Paciente oncológico con hipoplasias dentarias.

Los tejidos orales directamente afectados por la radioterapia de cabeza y cuello son las glándulas salivales, las membranas mucosas, los músculos de la mandíbula y el hueso. La boca seca (xerostomía) es una consecuencia común e importante de la radioterapia de cabeza y cuello. Debido a la pérdida de la saliva, los pacientes con xerostomía son más susceptibles a enfermedad periodontal, infecciones orales por hongos y bacterias y a caries rampante.⁽²²⁾

Niños que recibieron terapia antineoplásica tienen alta incidencia de caries. Tanto la enfermedad como la terapia dada han sido implicadas como posibles causas.⁽²⁶⁾

Cuando se constata objetivamente mediante la sialometría una disminución en las tasas de flujo salival por debajo de 0.2 ml/min en la saliva total de reposo hablamos de hiposialia o hiposecreción salival.⁽³³⁾

Cambios en la composición química de la saliva y aumento en las bacterias cariogénicas orales, dan como resultado la rápida descalcificación del esmalte dental. Caries agresiva y extensa, comúnmente conocida como caries de radiación, tiende a desprender toda la superficie dental cambiando su translucidez y color. La caries de radiación no es causada directamente por la radiación, sino por las secuelas de xerostomía y el cambio en la microbiota.^(14,21)

Es bien sabido, por la experiencia clínica, que pacientes diagnosticados con xerostomía presentan alta actividad de caries.^(17,23) La xerostomía puede cambiar la flora oral por alteración del pH de la saliva, así aumenta el riesgo de caries dental excesiva.⁽²³⁾

Esta relación es claramente demostrada en pacientes irradiados por tumores en la vecindad de las glándulas salivales. En estos individuos, la tasa de saliva fluida puede disminuir a sólo 5% del nivel preirradiado dependiendo del campo y la dosis de radiación (Andersson et al., 1981; Cheng et al., 1981; Mira et al., 1981, 1982). La xerostomía ocasiona un cambio dramático en la microbiología e inmunología oral y en sus parámetros físicos, dando como resultado alta

actividad de caries (Llory et al., 1972; Brown et al., 1978; Keene et al., 1981; Fox et al., 1985, 1987; Makkonen et al., 1986a; Dreizen et al., 1976, 1990).⁽³⁴⁾

Pacientes que recibieron radioterapia tienen alto riesgo de desarrollar caries dentales porque aumenta el número de *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus*, dando como resultado xerostomía.⁽²⁶⁾

Brown, et al. encontraron un aumento en el número de *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus* durante varios años post terapia, en pacientes irradiados tratados por cáncer de cabeza y cuello.⁽³²⁾

La irradiación en la cavidad oral puede llevar a xerostomía, estomatopirosis, disgeusia, alteraciones en la mucosa, osteorradionecrosis y alta actividad de caries.⁽³⁰⁾

Es bien establecido que dañar la función de la glándula salival causa aumento en la actividad de caries.⁽³⁴⁾

Ciertos pacientes mostraron un aumento en el riesgo de caries y un significativo número de opacidades del esmalte y raíces cortas. Los factores que contribuyen son: estar en el período de dentición mixta, tener una higiene oral deficiente, alteración de la flora oral, o un incremento en la ingesta de comida cariogénica.⁽²⁷⁾

La quimioterapia en niños puede tener efectos a largo plazo. Estos pueden ser crecimiento físico retardado, retardo generalizado en la exfoliación de los dientes primarios y en la erupción de piezas permanentes, anomalías en las raíces y en el esmalte dentario.

La caries fue estimada como un gran problema.⁽¹³⁾ Es relevante en el tratamiento dental de pacientes pediátricos la probabilidad de caries en el futuro. Dos factores de riesgo, frecuentemente citados, pero no en profundidad, son la calidad y cantidad de saliva individual. Las propiedades específicas de la saliva, como el flujo, el ph, capacidad buffer y recuento bacteriano, son importantes en determinar la salud oral de los individuos a cualquier edad.⁽³⁵⁾

Muchos medicamentos orales contienen altas cantidades de sucrosa (nistatina). Y aunque la nistatina es prescrita frecuentemente, no es recomendada en la

profilaxis y prevención de infecciones por *Candida* en pacientes inmunosuprimidos porque su efecto es similar a un placebo sobre la colonización fúngica e inferior que el fluconazol en la prevención de infección por invasión y colonización fúngica. Conocer los factores de riesgo de esta medicación y adoptar una forma de minimizarlos es importante para los médicos y padres del niño. Frecuentemente se observan vómitos como un efecto de la terapia de cáncer; después de episodios de emesis, la cual es irritante de los tejidos orales y puede causar descalcificación del esmalte. Los enjuagues con agua o alguna solución suave remueven la acidez gástrica. Suplementos de flúor ya sea en enjuagues o geles son indicados en estos pacientes para disminuir el riesgo de caries.⁽¹²⁾

Tanto la enfermedad como las secuelas de la terapia son un desafío. Hoy se conocen más efectos locales por el mayor número de niños que sobreviven a enfermedades catastróficas. El estudio de imágenes sirve de guía para la rehabilitación de alteraciones de la odontogénesis en estos niños.⁽²⁸⁾

El total de efectos de la terapia de radiación en tejidos orales y crecimiento craneofacial esquelético, tiene un espectro de complicaciones que debe ser considerado por todos los pacientes pediátricos en tratamiento. La prevención o reducción de estos efectos es posible y debe ser parte integral del tratamiento de cáncer de cabeza y cuello.⁽¹⁴⁾

El tratamiento antileucémico compromete los mecanismos de defensa salival, por lo tanto es razonable un apoyo farmacológico que impida el desarrollo de infecciones locales.⁽¹⁸⁾

Efectos tardíos en niños sobrevivientes a cáncer tienen un impacto clínico en el desarrollo dental y orofacial, lo que puede afectar la función y estética. A nivel dental, esto puede involucrar un aumento en la complejidad del tratamiento lo que involucra un registro en el largo plazo seguido por un tratamiento profiláctico y una intervención apropiada en un tiempo que reduzca las consecuencias de la enfermedad y de la terapia dada.⁽¹³⁾

Alteraciones dentarias post Quimioterapia.

La quimioterapia interfiere con el ciclo celular y con el metabolismo intracelular, y puede por lo tanto, causar desarrollo dental retardado, microdoncia, taurodontismo, y raíces pequeñas. Alteraciones en la producción de los ameloblastos, en la función secretora, en la permeabilidad de la membrana, y en el intercambio de calcio a través de la membrana celular pueden producir formación irregular de la matriz del esmalte e irregularidades en la superficie del esmalte, manifestadas clínicamente como opacidades del esmalte. Alteraciones en la actividad de los odontoblastos (a consecuencia de función secretora anormal de microtúbulos y cambios complejos en la relación inter o intracelular) pueden producir raíces cortas, adelgazadas, y pequeñas. ^(11,28) La naturaleza y extensión de las secuelas dentales varía con el tipo de droga usada, su dosis, y la frecuencia de ciclos de tratamiento. ⁽²⁸⁾

Las drogas citotóxicas tienen corta vida en el ser humano, son metabolizadas o excretadas dentro de 24 horas o en unos pocos días. Así, el efecto sobre la diferenciación celular de ameloblastos y odontoblastos sería sólo transitorio, y las células indiferenciadas que sobrevivan continuaran su diferenciación. ⁽³²⁾

El daño por quimioterapia se relaciona directamente con la dosis y la repetición de varios agentes antineoplásicos. Los odontoblastos y ameloblastos son dañados fácilmente en las fases susceptibles del ciclo celular. Las células en etapas germinales, (no proliferativas) como las del segundo o tercer molar permanente en la niñez, no son afectadas y muestran un desarrollo normal. Los defectos dentales atribuidos a quimioterapia incluyen detención del desarrollo radicular, inhibición en la formación de dentina, y defectos del esmalte. ⁽¹¹⁾

La quimioterapia daña los odontoblastos presecretores. Los odontoblastos, aun en su fase secretora, tienen un bajo índice mitótico y no son afectados. En apical, los odontoblastos no muestran efectos, durante la quimioterapia estas células fueron indiferenciadas del mesenquima de la pulpa la cual regenera células preodontoblásticas normales. ⁽¹¹⁾

Por la corta vida de los agentes quimioterápicos los efectos dentales son usualmente localizados, resultando cambios transitorios en la función de los

odontoblastos, en vez de su muerte. Se observa el compartimiento pulpar angosto y defectos del esmalte localizado. El tamaño y forma de la corona no son afectados, ya que es determinada antes de nacer. La formación del nicho de dentina bajo el nivel de la unión esmalte-cemento da como resultado raíces cortas y delgadas.^(11,28) La quimioterapia intensiva, (ciclofosfamida) repetitiva en el inicio de la formación de tejidos duros puede causar agenesia dentaria.⁽¹¹⁾

Algunos agentes quimioterapéuticos también afectan a los odontoblastos maduros secretores y a los ameloblastos. La vinblastina y vincristina rompen microtúbulos citoplasmáticos del sistema de transporte intracelular impidiendo la formación de las fibras de colágeno y la secreción de matriz de dentina, resultando en raíces cortas, delgadas y afiladas. La ruptura del mecanismo de transporte de calcio en los microtúbulos ameloblásticos resulta en defectos del esmalte de hipomineralización. Los microtúbulos ameloblásticos también forman el borde áspero donde la absorción de material orgánico forma la matriz del esmalte. Alcaloides de la vinca destruyen el borde áspero y crean ameloblastos lisos que no pueden remover las proteínas orgánicas que forman la matriz del esmalte, resultando defectos del esmalte de hipomaduración.⁽¹¹⁾

En tejidos orales, efectos citotóxicos y estados de inmunosupresión pueden predisponer además de la mucositis oral, hemorragia, hipofunción de la glándula salival e infección oral.⁽¹⁵⁾

Según el efecto sobre el desarrollo dental, Rosenberg, et al. reportó que en un grupo de pacientes pediátricos con LLA tratados con quimioterapia, 5 de 17 pacientes mostraron alteraciones en el desarrollo de las raíces dentales con una marcada disminución en longitud en las raíces de premolares y que dentro de las alteraciones en la mineralización del esmalte, las más frecuentes fueron las opacidades blanco/crema.⁽³²⁾

La quimioterapia en niños tratados por Neuroblastoma puede influir adversamente en el desarrollo dentario ya que ambos, dientes y Neuroblastoma

se originan de la cresta neural.⁽³¹⁾

Gohoen presentó un paciente con Neuroblastoma tratado con quimioterapia, el que fue afectado en su dentición primaria al ser evaluado a la edad de 4 años y medio.⁽³¹⁾

Pacientes que sobreviven a LNH en el largo plazo exhiben alguna alteración orodental que puede ser atribuida a regímenes de quimioterapia.⁽²³⁾

Estudios experimentales en ratas con ciclofosfamida y doxorubicina han mostrado reducción de la dimensión de la corona en incisivos.⁽³¹⁾

Agentes antineoplásicos inhiben la erupción dentaria y odontogénesis.⁽²⁶⁾

Hipoplasias del esmalte y descoloraciones son las complicaciones dentales más frecuentemente encontradas por el uso de quimioterapia.⁽²⁶⁾

Respecto al desarrollo radicular no se han visto efectos adversos. Esto probablemente se debe al hecho que la quimioterapia fue completada en edad temprana, antes que el desarrollo radicular comience.⁽³¹⁾

Dentro de los Defectos dentales atribuidos a quimioterapia se incluyen detención del desarrollo radicular, defectos del esmalte y descoloración, microdoncia, y agenesia, particularmente en pacientes jóvenes que ya a los 5 años de edad han recibido quimioterapia. Se puede especular que la microdoncia es causada por quimioterapia.⁽²³⁾ Los terceros molares fueron excesivamente afectados.⁽²³⁾

La quimioterapia incluye anomalías en la odontogénesis incluyendo raíces dentarias pequeñas (con o sin cierre apical), hipodoncia (ausencia de uno o más dientes), microdoncia (anormalidad aislada de diente pequeño), y taurodontismo (compartimiento pulpar alargado).^(23,28)

Posibles efectos de quimioterapia serían anomalías como amelogénesis imperfecta, microdoncia en premolares y tendencia a raíces delgadas con compartimento pulpar alargado.

Welbury et al. determinó que niños en remisión de la enfermedad maligna aumentan la incidencia de hipodoncia e hipoplasia. Maguire et al. en una examinación radiológica encontró anomalías como hipodoncia, microdoncia, hipoplasia del esmalte y desarrollo radicular anormal.⁽¹³⁾



Figura 3. *Paciente oncológico con alteración dentaria de forma en segundo premolar inferior.*

Alteraciones dentarias post RT.

Las alteraciones más severas, según Dahllöf, et al., se encontraron en niños tratados con irradiación total del cuerpo previo a trasplante de médula ósea.⁽³²⁾

La malformación dentaria debido a radioterapia dentro de un período de desarrollo dentario es una complicación relativamente poco común, aunque varios autores han reportado recientemente sobre los efectos de la radioterapia en los dientes.⁽³⁰⁾

La amelogénesis y dentinogénesis son afectadas por la radiación directa o próxima a la boca. Dientes localizados a lo largo del campo de exposición a la radiación reciben sobre 45% de la dosis administrada. La radiación directa en distintas áreas del cuerpo no tiene efectos en el desarrollo dental. Los efectos de la terapia de radiación pueden ser bilaterales aún si el tumor es unilateral.⁽¹¹⁾

Dosis de radiación suficientemente altas causan la muerte de ameloblastos y odontoblastos independiente de su posición en el ciclo celular. El precursor de células odontogénicas no proliferativas (segundo y tercer molar en un niño) es

destruido, resultando en agenesia dentaria completa. Dientes parcialmente formados tienen su desarrollo detenido, causando agenesia de dientes y raíces.

Dosis bajas de radiación causan cambios subletales los que varían tanto con la cantidad de radiación como con la actividad mitótica celular. Dosis mínimas causan defectos dentales localizados en animales en un rango de 200 R a 5000 R. El desarrollo dental en humanos muestra daño localizado a 400 R. La radiación de entrada con la que las células odontogénicas mueren en vez de dañarse es desconocida.⁽¹¹⁾

Los odontoblastos son más susceptibles a bajas dosis de radiación antes de iniciarse la formación de la matriz de dentina. Estos odontoblastos presecretorios proliferan rápidamente y aumentan su actividad mitótica. Odontoblastos maduros secretorios y los ameloblastos no son afectados por bajas dosis de radiación. Histológicamente, los odontoblastos presecretorios irradiados cambian de formas columnares a formas cuboidales. La actividad mitótica cesa aunque la célula no muere. Existen formas de osteodentina entre los odontoblastos en detención y la pulpa. El mesénquima de la pulpa forma estas células debido a la dirección del daño de la radiación, o debido a la inducción del daño en los odontoblastos. La osteodentina es visible microscópicamente como un “nicho” en la dentina, o como una unión esmalte-dentina irregular y ondulada. Esto es delineado desde una dentina normal tanto apical como incisal, indicando que solamente los odontoblastos presecretorios son dañados por bajas dosis de radiación.⁽¹¹⁾

La osteodentina también difiere químicamente desde una dentina normal. En una dentina normal, fosforilada, la fosfoproteína (PP-H) es la proteína no colagénica predominante. La PP-H inicia la enucleación de la hidroxiapatita, en etapas tempranas de la dentinogénesis. La PP-H es reducida significativamente en la osteodentina, alterando su habilidad para iniciar la dentinogénesis y dando como resultado raíces cortas, débiles y afiladas.⁽¹¹⁾

Los efectos por bajas dosis de radiación se notan en el esmalte que está a la vista debido al daño bajo la dentina y no como una injuria directa sobre los ameloblastos. La enucleación de los cristales del esmalte requiere una mineralización propia del sustrato de dentina. Los cristales del esmalte creciendo

desde los cristales de dentina existentes en la interface esmalte-dentina. O, los cristales de dentina actualmente pueden crecer dentro de la matriz del esmalte e inducir a la formación de los cristales de esmalte. La osteodentina anormal altera la dentinogénesis, la cual altera la mineralización del esmalte. Los resultados son hipoplasias del esmalte sobre dentina defectuosa.⁽¹¹⁾

Los efectos de la radiación son acumulativos y dependen de la dosis. Si la dosis de radiación excede cierto nivel, las células no son capaces de reparar el daño y mueren. Células más lejanas al blanco de radiación son protegidas porque reciben menos radiación y muestran daño limitado. Altas dosis de radiación causan la muerte de ameloblastos y odontoblastos, independiente de su posición en el ciclo celular. De igual modo, células odontogénicas precursoras no proliferativas son destruidas, resultando en agenesia dentaria completa. Dientes parcialmente formados tienen desarrollo restante detenido, resultando en agenesia dentaria y radicular.⁽¹³⁾

La radiosensibilidad del desarrollo dentario ha sido demostrada en animales. Ameloblastos maduros son permanentemente dañados por 10 Gy de radiación. 30 Gy detienen el desarrollo dental en el punto de maduración con el cual los dientes son irradiados. Los daños por radiación ocurren simultáneamente en el hueso, ligamento periodontal, y pulpa. Los efectos de radiación sobre los dientes (a diferencia de las secuelas de quimioterapia) son limitados al área de radiación.⁽²⁸⁾

Desarrollo de anomalías son resultado de dosis de radiación. Dosis bajo 0.72 o 1.22 Gy distribuidas en el arco dental causan defectos en esmalte y raíz dentarios. El crecimiento inicial se retarda durante los primeros 6 meses de tratamiento.⁽²⁶⁾

Murai y Sasaki han reportado que una alta dosis de radiación en los gérmenes dentarios causa su desaparición, y la terapia de radiación dada antes de la formación de las raíces dentarias causa microdoncia con hipoplasia de las raíces.⁽²⁴⁾

La dosis de tolerancia de radioterapia en el desarrollo de hueso en un niño es cerca de 10 o 30 Gy. Lines et al, reportó que cuando las dosis de radiación sobre los botones dentarios y centros de crecimiento mandibular es cerca de 4 a 16 Gy causa cierre apical prematuro e hipoplasia de las raíces dentarias. La dosis de 24

Gy puede causar la interrupción en la formación dentaria y el desarrollo de hueso.⁽²⁴⁾

La cavidad bucal y glándulas salivales cuando están expuestos a altas dosis de radiación, puede haber efectos dramáticos sobre la salud oral del paciente.⁽²²⁾

Radiación en un estado más tardío de desarrollo puede afectar a esmalte y dentina generando irregularidades como enanismo radicular y la erupción dentaria podría verse afectada.⁽³⁶⁾

Jaffe et al. reportó la ocurrencia de anomalías dentales en un 82% de los pacientes irradiados, entre las que se encuentran: raíces pequeñas en longitud, calcificación incompleta, cierre prematuro de ápices, desarrollo dentario detenido o deteriorado y caries.⁽¹³⁾

La microdoncia y agenesia son comunes en pacientes que reciben radioterapia durante el desarrollo dentario, así, microdoncia no se observó en este estudio, pero sí agenesia en incisivos y premolares. Raíces cortas y con forma de V fueron observadas, especialmente en incisivos inferiores. Algunos de estos dientes presentan apexificación prematura.⁽²⁶⁾

En el presente estudio, no erupcionaron los incisivos, premolares y molares.⁽²⁶⁾

La irradiación también puede inducir alteraciones en la odontogénesis. Dientes anormalmente pequeños (microdoncia), raíces cortas, coronas pequeñas, maloclusión, calcificación incompleta, compartimiento pulpar grande (taurodontismo), cierre prematuro de ápices y retraso en el desarrollo dentario. La alteración más severa en la odontogénesis es vista cuando la exposición a la radiación ocurre en la etapa de preformación y diferenciación más que en la etapa de maduración. Estos cambios en los dientes primarios pueden causar una significativa mal oclusión y pueden afectar adversamente el desarrollo facial.⁽¹⁴⁾

Efectos de la radiación incluyen warfismo a nivel de dientes y raíces, hipodoncia, y patrones de erupción alterados.⁽²⁸⁾

2. HIPÓTESIS

Los pacientes pediátricos oncológicos que han recibido tratamiento combinado de quimio y radioterapia presentan más alteraciones dentarias, disminución del flujo salival y mayor riesgo de caries, que pacientes que han recibido un sólo tipo de terapia.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

Determinar la presencia de alteraciones dentarias, flujo salival e historia de caries dental, en pacientes pediátricos oncológicos en relación a distintos esquemas terapéuticos.

3.2 Objetivos específicos:

Determinar la frecuencia de alteraciones de estructura dentaria, de forma, de tamaño y de número en pacientes pediátricos oncológicos sometidos a tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.

Identificar retardo en la erupción dentaria en pacientes pediátricos oncológicos sometidos a tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.

Determinar flujo salival en pacientes pediátricos oncológicos sometidos a tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.

Evaluar el estado de los tejidos dentarios en relación a COP-D, ceo-d en pacientes pediátricos oncológicos sometidos a tratamiento de radioterapia y/o quimioterapia.

Comparar los resultados de las variables en estudio entre pacientes con tratamiento combinado de quimio y radioterapia v/s pacientes que han recibido un solo tipo de terapia.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de investigación. El presente estudio corresponde a una investigación descriptiva de tipo transversal con reclutamiento prospectivo en la cual se registraron variables relacionadas a la condición bucal, como también a las distintas modalidades de tratamiento antineoplásico en una única observación en el tiempo.

Población y muestra. La población fue constituida por todos los niños entre 6 y 18 años que padecen algún tipo de patología oncológica y que actualmente están en tratamiento, y aquellos que hayan recibido tratamiento por cáncer y que actualmente se encuentran en control oncológico. Se realizó un muestreo por conveniencia reclutándose 50 pacientes pediátricos a partir de la población consultante a la Unidad de Oncología o al Servicio Dental, del Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, comuna de Independencia, Región Metropolitana. Este grupo fue examinado entre los meses de Junio y Agosto del año 2009.

Criterios de inclusión y exclusión: El criterio de inclusión para el grupo en estudio fue: pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 18 años, con diagnóstico de patología oncológica que hayan sido sometidos al menos una vez a alguna modalidad de tratamiento antineoplásico.

Fueron excluidos aquellos casos en que los padres o apoderados del niño se negaron a firmar el consentimiento informado, que el niño presentase alguna enfermedad invalidante como daño neurológico, autismo, etc., que impidiera realizar el examen, que hubiese estado hospitalizado al momento del examen o necesitase atención por urgencia dental.

Instrumentos:

Exámen Clínico.

Procedimientos.

Registro de datos referidos a tratamiento antineoplásico.

Se realizó la recopilación y revisión retrospectiva de fichas clínicas de pacientes tratados por dicha patología, para conocer su diagnóstico oncológico, evolución, tipo de tratamiento aplicado y momento en que este se realizó.

Exámenes clínicos. El examen clínico oral fue realizado por un sólo operador, el cual estuvo entrenado y supervisado por un profesional especialista (odontopediatra) con experiencia en el diagnóstico de patologías osteodentarias con quien se hizo triangulación de la información clínica recogida. El examen se realizó con instrumental de examen básico: explorador de caries curvo y espejo n°5 y luz artificial halógena.

Los resultados de daño por caries se obtuvieron mediante la medición de los valores de COPD y ceod. Se consideró caries cuando existía una lesión clínicamente cavitada no restaurada.

Una pieza obturada es la que en algún momento presentó caries, pero que actualmente se encuentra restaurada con un material definitivo, siempre que no presente recidiva de caries ni indicación de renovación. Una pieza perdida es aquella pieza permanente ausente en boca que se extrajo por caries o también se considera perdida cuando está indicada su extracción.^(37,38)

Respecto de las alteraciones dentarias de estructura propiamente tal, se registraron hipoplasias moderadas, severas y opacidades del esmalte difusas. Para lo cual se utilizó el Índice de Desarrollo de Defectos del Esmalte (DDE) modificado.^(37,38)

Se consideró hipoplasia moderada, si la pérdida de tejido abarcaba hasta un tercio de la superficie dentaria. Hipoplasia severa, si la pérdida de tejido abarcaba de dos tercios a la totalidad de la superficie dentaria.

Opacidades del esmalte difusas: se consideró como tal aquellas que abarcaron más de dos tercios de una cara dentaria a examinar.

Las alteraciones de forma son aquellas que no presentan anatomía normal: de tamaño son microdoncias, de número son agenesias. Se consideró retardo de la

erupción en dentición mixta primera fase cuando los primeros molares e incisivos permanentes no hayan erupcionado a los 9 años. Y en dentición mixta segunda fase cuando la erupción de los premolares y caninos permanentes aún no suceda a los 12 años.⁽³⁹⁾

Pruebas sialométricas. Para el estudio de medición de flujo salival se realizó una prueba de sialometría que consiste en la recolección de muestras de saliva no estimulada, para determinar la velocidad de flujo salival (VFS). Se les pidió a los pacientes reunir saliva durante 5 minutos y depositarla en tubos de centrífuga de 15 ml, previamente pesados y rotulados. El paciente permaneció sentado, ligeramente inclinado hacia delante, contactando su labio inferior con el tubo para recoger saliva. Transcurrido el tiempo de recolección se pesó el tubo con su contenido y se calculó el volumen de saliva total con la siguiente fórmula:

$$x = \frac{p2 - p1}{T} \cdot 1.005$$

p1= peso del tubo antes de la medición de flujo

p2= peso del tubo posterior a la medición

T= tiempo de recolección (5 minutos)

1.005= peso específico de la saliva (g/ml)

Los resultados se expresaron en ml/minuto.

Las muestras de saliva fueron mantenidas en recipientes inmersos en hielo a 4°C y trasladadas al laboratorio para su almacenamiento a -20°C, hasta su análisis.

Para efectos de este estudio, se conformaron 3 categorías de valores de flujo salival: un grupo primariamente hiposialico con valores menores a 0.2 ml/min (Grupo 1), un segundo grupo con rangos de flujo salival entre 0.2 y 0.4 ml/min (Grupo 2), que si bien presenta valores de flujo sobre 0,2 ml/min, frente a variaciones fisiológicas podría presentar hiposialia; y un tercer grupo con valores de flujo salival superiores a 0.4 ml/min (Grupo 3) que presenta valores de flujo que sugieren una buena hidratación de la cavidad oral.

Aspectos éticos: Se solicitó la autorización al director del Hospital de Niños Dr.

Roberto del Río, y a la Jefa de la Unidad de Oncología de dicho establecimiento. También se solicitó la firma de un consentimiento informado a los padres de los niños que participaron de esta investigación.

El protocolo de investigación fue enviado al Comité de ética de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile.

Análisis estadístico.

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando estadística descriptiva en base a proporciones para las variables cualitativas (alteraciones dentarias y retardo de erupción) y promedio más desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas (flujo salival, COPD y ceod). La asociación de variables se realizó en base a pruebas de chi cuadrado.

Se aceptaron diferencias significativas con un valor de $p \leq 0.05$ con un intervalo de confianza del 95%.

El procesamiento de los datos y análisis de ellos se realizó mediante el software estadístico Stata 9.1.

5. RESULTADOS

1 Descripción de la muestra.

La muestra final quedó constituida por 50 pacientes, 27 mujeres y 23 hombres, con un promedio de edad de 10,8 años con un rango de edad entre 6 y 18 años. El promedio de edad para las mujeres fue de 11 años y para los hombres fue de 10,6 años. (Tabla 1).

Tabla 1. Características por sexo y edad

Sexo	Número	Edad promedio	DS
Hombres	23	10,6	3,3
Mujeres	27	11	3,6
Total	50	10,8	3,5

2 Diagnóstico.

Del total de la muestra, 22 niños fueron ingresados con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), 9 niños con Tumor Sólido de la Infancia (TU SI), 7 niños con Tumor del SNC (TU SNC), 4 con Linfoma de Hodgkin (LH), 3 con Tumor de Wilms (W), 3 con Histiocitosis (H), 1 Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y 1 Linfoma No Hodgkin (LNH). (Gráfico 1).

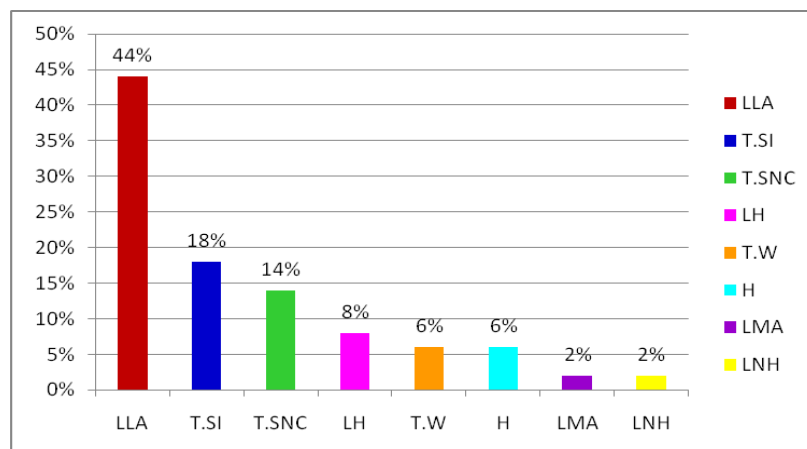


Gráfico 1. Diagnóstico de patología oncológica.

3 Tratamiento.

La totalidad de los pacientes estaban o habían recibido tratamiento con Quimioterapia (QT) al momento de su inclusión en el estudio. Veintidós pacientes (44%) estaban además con tratamiento de Radioterapia (RT) o la habían recibido en algún momento. En 17 de ellos la RT fue localizada en la zona de cabeza y cuello, y en los otros 5 se aplicó en distintas zonas del cuerpo. Habían sido sometidos a tratamiento quirúrgico un total de 15 niños lo que representa un 30% de la muestra.

La mayor parte (56%) recibió tratamiento combinado, siendo la modalidad QT con RT la más frecuente. (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento Antineoplásico.

Modalidad de Tratamiento	N	%
Quimioterapia	22	44
Quimioterapia + Radioterapia	13	26
Quimioterapia + Radioterapia + Cirugía	9	18
Quimioterapia + Cirugía	6	12
Total	50	100

La edad promedio de inicio del tratamiento antineoplásico fue de 6,3 años, con un rango de edad entre 1 y 14 años. La mitad de la muestra (25 pacientes), recibieron por primera vez el tratamiento antes de los 5 años de edad. (Tabla 3).

Tabla 3. Edad de inicio del tratamiento antineoplásico.

Rango etéreo	Nº individuos
1 – 5	25
6 – 10	17
11 – 14	8
Total	50

4 Alteraciones dentarias.

De la muestra total en estudio, las alteraciones dentarias de Forma se presentaron en 16 pacientes, siendo las más encontradas dens in dente y diente de arroz. Las de Tamaño, (microdoncias) se observaron en 10 pacientes. Las de Número, (agenesias) se observaron en 14 pacientes y las de Erupción, (retardo) se presentaron en 14 pacientes (Gráfico 2).

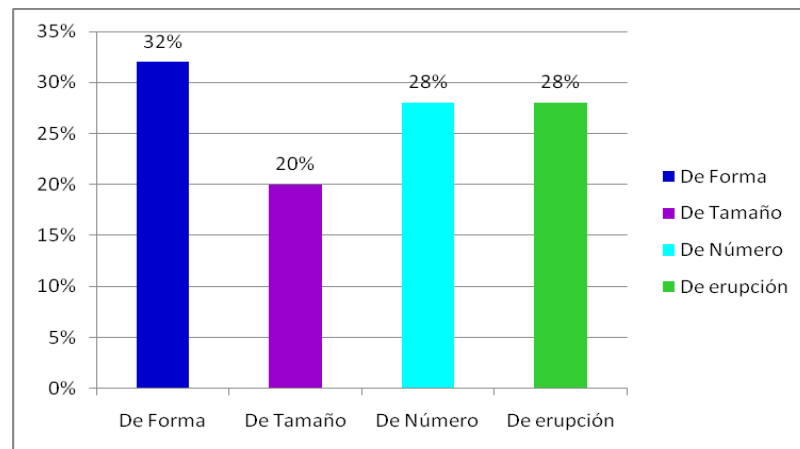


Gráfico 2. Alteraciones dentarias de morfología y erupción.

5 Alteraciones de Desarrollo de Defectos del Esmalte (DDE).

Del total de la muestra en estudio, se presentaron opacidades dentarias difusas en 42 pacientes, correspondiendo al 84%, hipoplasias dentarias en 13 pacientes (26%) de la muestra, de los cuales 11 pacientes (22%) presentaron hipoplasias moderadas y 2 pacientes (4%) hipoplasias severas.

En la dentición Definitiva del grupo estudio se observó un alto porcentaje de opacidades difusas (84,7%), seguidas de hipoplasias moderadas (13,6%) y de hipoplasias severas (1,6%). En la dentición temporal el porcentaje de opacidades difusas fue de 94%, seguido de hipoplasias moderadas con un 6%. (Tabla 4).

Tabla 4. Dientes afectados por defectos del esmalte en dentición definitiva y temporal.

Tipo de defecto	Número de pacientes afectados	Número de piezas dentarias afectadas			Promedio de piezas dentarias afectadas por individuo
		<i>Dentición Definitiva</i>	<i>Dentición Temporal</i>	<i>Total</i>	
Opacidades difusas	42	305	95	400	9,5
Hipoplasias moderadas	11	49	6	55	5
Hipoplasias severas	2	6	0	6	3

6 Flujo salival.

Los valores de flujo salival medidos en 49 pacientes, presentaron un valor promedio de 0.79 ml/min \pm 0.43 (DE), con un rango de valores entre 0.023 ml/min como valor mínimo y 1.67 ml/min como valor máximo. Considerándose hiposialia o hiposecreción salival un flujo salival bajo 0.2 ml/min en saliva total en reposo.

Como se puede observar en la tabla 5, la mayoría de los pacientes al momento de realizar el examen (81.63%) presentaban valores de flujo salival superiores a 0.4 ml/min y solo 3 pacientes presentaron valores bajo 0,2 ml/min.

Tabla 5. Flujo salival de la muestra en estudio.

Flujo Salival	Frecuencia	Porcentaje
Grupo 1 (menor a 0.2 ml/min)	3	6.1%
Grupo 2 (entre 0.2 y 0.4 ml/min)	6	12.3%
Grupo 3 (mayor a 0.4 ml/min)	40	81.6%
Total	49	100%

7 Severidad de daño por caries.

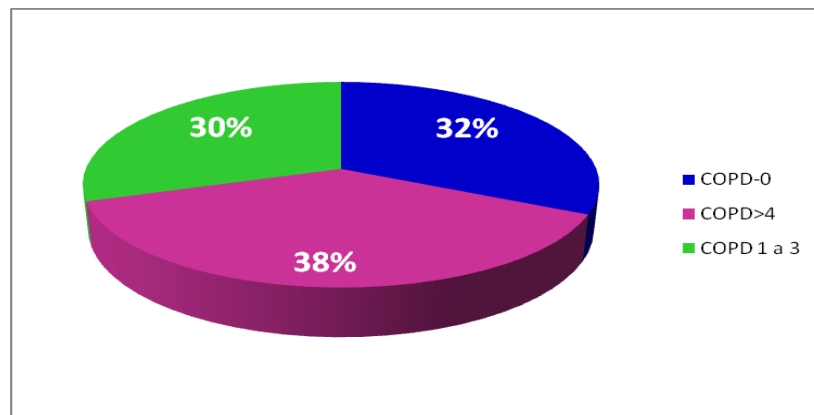
En el presente estudio se observó un índice COPD con un promedio de 3.06 (con predominio de piezas dentarias cariadas) con un rango de valores entre 0 y 13. Y para el índice ceod se obtuvo un promedio de 2.56 (también con predominio de piezas dentarias cariadas) con un rango de valores de entre 0 y 9. (Tabla 6).

Tabla 6. Severidad de daño por caries.

Variable	N	Promedio	DS
COPD	50	3.06	3.3
Ceod	30	2.56	2.5

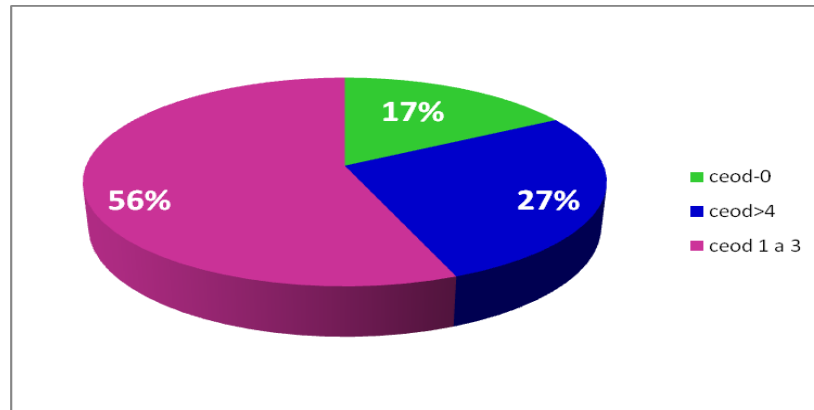
Para los valores del índice COPD un 32% de los niños examinados (16 pacientes), tuvieron un valor igual a cero, siendo el valor más alto el de niños con un COPD mayor a 4 con un 38% (19 pacientes) y los niños con valores de COPD entre 1 y 3 fueron 15 correspondiendo al 30%. (Gráfico 3).

Gráfico 3. Índice COPD grupo estudio.



Al analizar el índice ceod los valores iguales a cero disminuyen a un 17%, correspondiendo a 5 pacientes, siendo el mayor valor obtenido el de ceod entre 1 y 3 con 17 pacientes (56%) y el valor de ceod mayor a 4 se presentó en 8 pacientes correspondiendo al 27% (Gráfico 4).

Gráfico 4. Índice ceod grupo estudio.



7 a. Análisis de lesiones de caries.

De la muestra en estudio, el promedio de dientes con caries por paciente en dentición definitiva fue de 1.8. El promedio de dientes con caries por paciente en dentición temporal fue de 1.5.

7 b. Análisis de dientes obturados y extraídos por caries.

De la muestra en estudio, el promedio de dientes obturados por paciente en dentición definitiva fue de 1.08. El promedio en dentición temporal fue de 0.86 dientes obturados por paciente.

El promedio de dientes perdidos por paciente en dentición definitiva fue de 0.18. Y el promedio de dientes con indicación de extracción por paciente en dentición temporal fue de 0.2.

8 Relación entre las variables en estudio.

Radioterapia y distintas modalidades de tratamiento v/s Alteraciones dentarias/Retardo erupción.

De la totalidad de alteraciones dentarias, un porcentaje significativo se presentó en pacientes que recibieron RT en cualquier zona del cuerpo, incluyendo cabeza y cuello, destacando las agenesias con un 71,4%. y que muestra una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Esta asociación se mantiene para el caso de pacientes que recibieron RT fuera de la zona de cabeza y cuello ($p < 0,05$) pero no para los pacientes que recibieron sólo QT. Las otras alteraciones si bien se presentaron en un porcentaje similar no alcanzaron diferencias significativas (tabla 7). No obstante hay que señalar que se observó una mayor frecuencia de microdoncias cuando los pacientes son sometidos a RT en relación a pacientes sólo con QT (el valor “p” no fue significativamente estadístico), alcanzando significancia estadística en el caso de pacientes que recibieron RT en otras zonas del cuerpo ($p < 0,05$).

Tabla 7. Presencia de alteraciones dentarias y retardo en la erupción cuando el paciente es sometido a tratamiento antineoplásico de RT en cualquier zona del cuerpo.

	Alteraciones dentarias y Retardo en la erupción							
	<i>De forma</i>		<i>Microdoncia</i>		<i>Agnesia</i>		<i>Retardo</i>	
	-	+	-	+	-	+	-	+
Sin RT	21	7	25	3	24	4	22	6
Con RT	13	9	15	7	12	10	14	8
Total	34	16	40	10	36	14	36	14
	(p=0.231)		(p=0.064)		(p=0.015)		(p=0.243)	

Al analizar los datos considerando la aplicación de tratamiento antineoplásico en el periodo de formación y calcificación de las estructuras dentarias definitivas, es decir entre los 4 y 8 años en el caso de esta muestra, se observó que de 34 niños,

12 presentaron alteraciones dentarias de forma, habiendo recibido sólo 3 de ellos tratamiento de RT en cabeza y cuello (RTCC), y por lo tanto los restantes 9 niños recibieron RT en otras zonas corporales (RTOZC) o tan sólo recibieron QT.

De los 34 pacientes, 8 presentaron microdoncias, pero sólo 3 de ellos habían recibido tratamiento de RTCC. En el mismo grupo de pacientes, 9 presentaron agenesias dentarias, de los cuales, sólo 4 habían recibido dicho tratamiento. Además 8 evidenciaron retardo en su erupción dentaria, solo en 3 de ellos se había aplicado tratamiento de RTCC.

En la tabla 8 se observa que la exposición a RT se asocia a la presencia de microdoncias. En la tabla 9 se observa que la exposición a RT se asocia a la presencia de agenesias.

Tabla 8. Microdoncias dentarias en relación a tratamiento de RT.

	Microdoncia		Total
	Ausencia	Presencia	
Sin RT	25	3	28
RTCC	13	4	17
RTOZC	2	3	5
TOTAL	40	10	50

(p=0.036)

(RTCC= Radioterapia de cabeza y cuello)

(RTOZC= Radioterapia de otras zonas corporales)

Tabla 9. Agenesias dentarias en relación a tratamiento de RT.

	Agenesia		Total
	Ausenci a	Presenci a	
Sin RT	24	4	28
RTCC	9	8	17
RTOZC	3	2	5
TOTAL	36	14	50

(p=0.049)

(RTCC= Radioterapia de cabeza y cuello)

(RTOZC= Radioterapia de otras zonas corporales)

Por otro lado, no se observó asociación entre los distintos esquemas terapéuticos y alteraciones dentarias y/o de erupción (Tabla 10).

Tabla 10. Presencia de alteraciones dentarias y retardo en la erupción cuando el paciente es sometido a distintas modalidades de tratamiento antineoplásico.

	Alteraciones dentarias y Retardo en la erupción							
	<i>De forma</i>		<i>Microdoncia</i>		<i>Agenesia</i>		<i>Retardo</i>	
Tratamiento Combinado	-	+	-	+	-	+	-	+
Quimioterapia	17	5	19	3	19	3	17	5
Quimioterapia+Radioterapia+Cirugía	5	4	6	3	4	5	5	4
Quimioterapia+Radioterapia	8	5	9	4	8	5	9	4
Quimioterapia+Cirugía	4	2	6	0	5	1	5	1
Total	34	16	40	10	36	14	36	14
	(p=0.623)		(p=0.262)		(p=0.081)		(p=0.584)	

Radioterapia y distintas modalidades de tratamiento v/s Desarrollo de Defectos del Esmalte (modificado).

En el caso de las hipoplasias, al relacionarlas con RTOZC como tratamiento antineoplásico, se obtuvo que de los 13 pacientes que presentaron la alteración (11 hipoplasias moderadas y 2 severas), 8 recibieron ese tratamiento (Tabla 11), sin embargo no se apreció asociación entre estas anomalías y la exposición a radioterapia ($p=0.313$).

Tabla 11. Presencia de hipoplasias dentarias en pacientes que han recibido tratamiento antineoplásico de RTOZC.

HIPOPLASIAS				
	<i>Ausente</i>	<i>Moderadas</i>	<i>Severas</i>	Total
Sin Radioterapia	23	4	1	28
Con Radioterapia	14	7	1	22
Total	37	11	2	50

($p=0.313$)

De los 34 pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico en período de formación y calcificación de sus piezas dentarias definitivas, 8 presentaron hipoplasias moderadas, y sólo una paciente presentó hipoplasia severa, quien fue sometida a tratamiento de QT, a la edad de 2 años. De los pacientes que presentaron hipoplasias moderadas, 4 recibieron RTCC.

En el caso de las hipoplasias tampoco se observó asociación con los distintos esquemas de tratamiento ($p=0.756$). (Tabla 12).

Tabla 12. Presencia de hipoplasias dentarias en pacientes sometidos a distintas modalidades de tratamiento antineoplásico.

HIPOPLASIAS				
Tratamiento combinado	<i>Ausente</i>	<i>Moderadas</i>	<i>Severas</i>	Total
Quimioterapia	18	3	1	22
Quimioterapia+Radioterapia+Cirugía	6	3	0	9
Quimioterapia+Radioterapia	8	4	1	13
Quimioterapia+Cirugía	5	1	0	6
Total	37	11	2	50

(p=0.756)

En el caso de las Opacidades Difusas, al relacionarlas con RTOZC como tratamiento antineoplásico, se obtuvo que de los 42 pacientes que presentaron la alteración, sólo 18 recibieron este tratamiento (Tabla 13), sin asociación significativa ($p= 0.709$).

Tabla 13. Presencia de opacidades dentarias en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico de RTOZC.

OPACIDADES DIFUSAS			
	<i>Ausencia</i>	<i>Presencia</i>	Total
Sin Radioterapia	4	24	28
Con Radioterapia	4	18	22
Total	8	42	50

(p= 0.709)

De los 34 pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico en período de formación y calcificación de sus piezas dentarias definitivas, 28 presentaron opacidades difusas, sólo 6 de ellos recibieron RTCC como tratamiento antineoplásico.

Tabla 14. Presencia de opacidades dentarias en pacientes sometidos a distintas modalidades de tratamiento antineoplásico.

OPACIDADES DIFUSAS			
Tratamiento combinado	<i>Ausencia</i>	<i>Presencia</i>	Total
Quimioterapia	2	20	22
Quimioterapia+Radioterapia+Cirugía	3	6	9
Quimioterapia+Radioterapia	1	12	13
Quimioterapia+Cirugía	2	4	6
Total	8	42	50

(p= 0.187)

8.3 Radioterapia y distintas modalidades de tratamiento v/s Flujo Salival.

En el caso del flujo salival al relacionarlo con RT como tratamiento antineoplásico, se observó que en pacientes que no recibieron RT, el flujo salival se conservó dentro de los rangos de normalidad (Tabla 15), sin embargo este hallazgo no es estadísticamente significativo.

Tabla 15. Flujo salival en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico de RT.

	FLUJO SALIVAL			Total
	Grupo 1 <i>< 0,2 ml/min</i>	Grupo 2 <i>>0,2<0,4ml/min</i>	Grupo 3 <i>> 0,4 ml/min</i>	
Sin RT	2	2	24	28
Con RT	1	4	16	21
Total	3	6	40	49

(p= 0.442)

De los 3 pacientes que al momento de realizar la prueba de sialometría presentaron flujo salival bajo los 0.2 ml/min, solo 1 recibió tratamiento de RT (RTCC) a la edad de 6 años, quien actualmente tiene 7 años.

Al relacionar flujo salival con distintas modalidades de tratamiento antineoplásico, fue similar el número de pacientes que presentó la alteración independiente del tipo de tratamiento recibido. (Tabla 16).

Tabla 16. Presencia de hiposialia en pacientes sometidos a distintas modalidades de tratamiento antineoplásico.

FLUJO SALIVAL				
Tratamiento combinado	Grupo 1 <i>< 0,2 ml/min</i>	Grupo 2 <i>>0,2<0,4ml/m in</i>	Grupo 3 <i>> 0,4 ml/min</i>	Tota l
Quimioterapia	1	2	19	22
Quimioterapia+Radioterapia+Cir	1	1	6	8
Quimioterapia+Radioterapia	0	3	10	13
Quimioterapia+Cirugía	1	0	5	6
Total	3	6	40	49

(p=0.569)

8.4 Radioterapia y distintas modalidades de tratamiento v/s Severidad de daño por caries.

El daño por caries se clasificó en tres categorías: 1, bajo riesgo (COPD entre 0.0 y 2.6), 2, mediano riesgo (COPD entre 2.7 y 4.4) y 3, alto riesgo (COPD entre 4.5 y 6.6 y valores superiores a este).

Al relacionar daño por caries con RT como tratamiento antineoplásico se observó una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de caries y la administración de RT. (p=0.040). (Tabla 17).

Tabla 17. Daño por caries en pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico de

RT.

	Riesgo COPD			Total
	Bajo	Mediano	Alto	
Sin RT	19	4	5	28
Con RT	7	7	8	22
Total	26	11	13	50

(p=0.040)

De 17 pacientes que fueron sometidos a RTCC a distintas edades, 10 presentaron un COPD con valor mayor a 4 (riesgo mediano y alto). Sin embargo de los 5 pacientes que fueron tratados con RTCC a temprana edad sólo 2 de ellos tuvieron un COPD con valor mayor a 4.

Al observar la tabla 18, la relación estadísticamente significativa entre daño por caries y RT es con RTOZC.

Tabla 18. Daño por caries en relación a tratamiento de RTCC.

	Riesgo COPD			Total
	Bajo	Mediano	Alto	
Sin RT	19	4	5	28
RTCC	7	6	4	17
RTOZC	0	1	4	5
Total	26	11	13	50

(P=0.012)

(RTCC: Radioterapia de cabeza y cuello)

(RTOZC: Radioterapia de otras zonas corporales)

Al relacionar la edad de inicio de tratamiento antineoplásico con daño por caries se observó una asociación estadísticamente significativa. (p=0.004); evidenciándose que niños que comienzan su tratamiento a edades tempranas presentan menor experiencia de caries (Tabla 19).

Tabla 19. Daño por caries en pacientes sometidos a distintas modalidades de tratamiento antineoplásico a edad temprana (entre 1 a 8 años de edad).

Edad inicio Tto	Riesgo COPD			Total
	Bajo	Mediano	Alto	
1 a 8	23	6	5	34
9 a 14	3	5	8	16
Total	26	11	13	50

(p=0.004)

Al relacionar daño por caries con distintas modalidades de tratamiento antineoplásico, el número de pacientes que presentó alto riesgo cariogénico fue similar en los distintos esquemas de tratamiento aplicado, por lo tanto no se observó relación entre el daño por caries y la aplicación de distintas modalidades de tratamiento antineoplásico. (p= 0.184).

Al relacionar flujo salival con daño por caries, ningún paciente tuvo hiposialia y alto riesgo cariogénico a la vez, por lo cual no se observó relación entre el daño por caries y la presencia de hiposialia. (p= 0.858).

6. DISCUSIÓN

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar en pacientes pediátricos oncológicos, la presencia de alteraciones dentarias, flujo salival e historia de caries dental, en relación a los distintos esquemas terapéuticos antineoplásicos.

En cuanto a las características demográficas, el grupo en estudio mostró una edad promedio de 10,8 años, la cual es similar a la mayor parte de otros estudios reportados.^(16,18,19,23,27,40,41) Se debe recordar que en el muestreo no se incluyó a todos los niños que se encontraban en terapia por cáncer en la institución, excluyéndose aquellos menores de 6 años y los que no recibieron quimioterapia.

En la distribución por sexo, investigaciones previas muestran una predilección por el sexo masculino,^(23,33,41) ocurriendo lo contrario en la presente investigación. Sin embargo esto podría deberse a una variación producto del procedimiento muestral o del tamaño de la misma, ya que de hecho la diferencia es tan sólo de un 8%. De acuerdo a las características de este estudio, no es posible afirmar que el cáncer infantil sea una situación que afecta más a mujeres que a hombres, aunque la cifra sea levemente mayor para las primeras.

En base a los datos obtenidos en este estudio es posible señalar que la frecuencia relativa de LLA es mayor respecto a otras patologías oncológicas de la infancia, lo cual es concordante con otras investigaciones en el tema.^(7,11,13,16,18) En segundo lugar se ubican los Tumores Sólidos de la Infancia y en tercer lugar los Tumores del SNC. Esta distribución es distinta a la de otros estudios realizados en Chile como en el extranjero, en los que se observa que los Tumores del SNC ocupan el segundo lugar,^(2,7,13) y los Linfomas la tercera neoplasia más común en niños y adolescentes.^(2,23) Se debe considerar que en otros estudios la categoría “Tumores Sólidos de la Infancia” no existe como tal, sino que los distintos diagnósticos se presentan en forma aislada. En el presente estudio la inclusión de ésta categoría se basa en que este concepto se presenta

habitualmente en los textos clásicos de patologías pediátricas y de oncología ^(1,12) y que por lo demás fue útil para agrupar neoplasias que fueron de baja frecuencia. Sin embargo de no haberse considerado esta categoría, los tumores del SNC habrían ocupado efectivamente el segundo lugar en frecuencia.

Además debemos considerar que la distribución en Chile de las patologías cancerosas en niños, no difiere mayormente de los países europeos y de Estados Unidos, a excepción de que en nuestro país hay una incidencia significativamente menor de Neuroblastoma lo que contribuye a una menor proporción relativa de tumores del SNC y mayor incidencia de Linfoma No Hodgkin y Leucemias ^(2,6) lo que consolida a las neoplasias hematológicas como las más frecuentes.

En cuanto al tratamiento de las patologías oncológicas, en nuestro estudio la QT había sido aplicada al 100% de los pacientes, no así la RT y Cirugía las cuales se reservan como alternativa terapéutica sólo para algunos tipos de cáncer. ^(14,22)

A diferencia de estudios extranjeros, en nuestra investigación la mayoría de los pacientes tratados no recibieron terapia combinada QT/RT, sino solo la administración de Quimioterapia. ^(11,14,31)

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos concluir que si bien no se observó asociación de los distintos esquemas de tratamiento para la mayoría de las variables en estudio, es interesante destacar que la administración de RT pareciera tener impacto en el desarrollo de agenesias dentarias, microdoncias y caries dental, ya que se estableció una diferencia en la proporción de dichas alteraciones cuando los niños fueron sometidos a esquemas que incluían RT en relación a esquemas que no la consideraron.

Sonis et al. (1990), evaluaron el efecto del tratamiento anticáncer sobre el desarrollo dentofacial en 97 niños, diagnosticados con LLA antes de los 10 años de edad, que habían sido tratados solo con QT y con terapia combinada de

QT/RT. El estudio mostró que un 94% de los niños de la muestra examinada y que habían recibido terapia combinada QT/RT, tenían desarrollo dental anormal,⁽¹¹⁾ y que niños tratados con irradiación sistémica mostraron alteraciones del desarrollo dental más severas y extensas que niños tratados solo con QT.^(11,29) Estos resultados difieren de los obtenidos por nosotros, ya que la mayor parte de los niños no presentaron alteraciones dentarias. Esta discrepancia se puede deber al hecho de que en el estudio de Sonis et al., el tamaño muestral era mayor.

Alteraciones dentarias y de erupción	Estudios realizados en niños con cáncer				
	Presente estudio n=50	Maciel 2009 n=56	Avsar 2007 n=96	Oguz 2004 n=36	Alpaslan 1999 N=30
Alteración forma	32%	NR	NR	NR	NR
Microdoncia	20%	25%	5.2%	3%	NR
Agenesia	28%	50%	20%	44%	50%
Retardo erupción	28%	NR	NR	19%	44%

(NR= No registrado en dicho estudio)

Otra de las razones de una probable menor frecuencia de alteraciones en nuestro estudio se debe a la limitación de no haber realizado examen radiográfico, por lo que el nivel de daño en las piezas dentarias podría ser aún mayor, ya que si éstas tuviesen alteraciones estructurales no podrían haber sido identificadas hasta el momento de la erupción en boca. La no utilización de radiografías se debe simplemente a evitar exponer a mayor cantidad de procedimientos clínicos a niños altamente invadidos por su condición de salud lo que les generaría incomodidad y fatiga y por lo tanto la exposición a otro procedimiento es de alguna manera un

menoscabo a su bienestar personal.

Ciertas patologías son más evidentes al examen radiográfico que otras, por ejemplo se puede visualizar muy bien las agenesias, pero probablemente los defectos de desarrollo del esmalte no puedan ser confirmados hasta la erupción clínica de la pieza dentaria, por lo que haber dispuesto de radiografías no necesariamente podría haber cambiado la frecuencia de lesiones y que explicara la diferencia con otros estudios.

En este estudio, la frecuencia de lesiones dentarias, retardo en el tiempo de erupción y de flujo salival pudieron estar sobreestimados. No existe certeza que la presencia de estas alteraciones sean efecto de la aplicación del tratamiento antineoplásico, salvo en los casos en los que es posible hacer la asociación con edad temprana de exposición. Debemos recordar que el presente estudio corresponde a un diseño de corte transversal por lo que no fue posible hacer seguimiento de los niños y necesariamente eso debilita la fuerza de asociación entre variables. Esto marca una diferencia con estudios de diseño de cohorte prospectiva, en la cual se puede evaluar en el tiempo la aparición progresiva de daño tisular.^(23,11) Lamentablemente este estudio no contaba con los recursos para mantener a este grupo de niños en control periódico por un largo tiempo, principalmente por el límite de tiempo para realizar este trabajo de investigación.

Se ha sugerido que la edad de exposición al tratamiento antineoplásico es una variable relevante. Es así que está demostrada una correlación entre el momento de aplicación del tratamiento y el daño a las piezas dentarias en función del inicio de la mineralización de las mismas.⁽⁷⁾ Algunos investigadores sugieren que niños tratados con QT en edades tempranas de su vida muestran alta incidencia de defectos dentales y dientes inmaduros y un gran riesgo de anomalías dentales que interfieren con el desarrollo de la dentición.^(17,26,33) Las anomalías fueron más severas en pacientes que además recibieron radiación a edades tempranas y en alta dosis.^(11,29) Estos hallazgos no se observaron en el presente estudio, mostrándose que niños que recibieron RT de cabeza y cuello antes de los 8 años

(periodo de formación y maduración de las estructuras dentarias) no presentaron una frecuencia mayor de alteraciones dentarias en relación a los que recibieron sólo Quimioterapia. Esto nos hace suponer que QT a edades tempranas produce un nivel significativo de daño independiente de si han recibido RTCC.

De acuerdo a los antecedentes teóricos es esperable que niños en tratamiento con quimio o radioterapia presenten distintas alteraciones dentarias ya sea de forma, tamaño o número. La irradiación puede inducir alteraciones en la odontogénesis como dientes de forma anormal y retraso en el desarrollo dentario.⁽¹⁴⁾ La alteración más severa en la odontogénesis es vista cuando la exposición a la radiación ocurre en la etapa de preformación y diferenciación más que en la etapa de maduración.⁽¹⁴⁾

Nasman et al. observaron que las alteraciones más severas ocurren a nivel de los dientes mandibulares en niños tratados con irradiación sistémica junto con la administración de ciclofosfamida.⁽³¹⁾

En el presente estudio, al relacionar la presencia de microdoncias con la aplicación de RT como tratamiento antineoplásico se obtuvo una relación cercana a la significancia estadística requerida ($p=0.064$). Es probable que un aumento en el tamaño muestral redunde en una confirmación de esta asociación, como también es probable que la exposición a los agentes quimioterápicos interfieran en el desarrollo normal de la pieza dentaria dada sus propiedades citostáticas que explicaría su relación causal.^(11,17,23,28,29)

La terapia combinada QT/RT, causa frecuentemente anomalías del desarrollo dental. Estos defectos incluyen agenesias dentarias.^(7,10,28) También se observa agenesia dentaria cuando se administra sólo QT^(17,23,33) o sólo RT en altas dosis, la que destruye células odontogénicas con gran actividad mitótica.^(11,26) Podemos señalar que la presencia de agenesias dentarias en nuestro estudio estaría relacionada con la aplicación de RT como tratamiento antineoplásico ya que se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre estas dos variables

($p=0.015$).

Como ya se señaló previamente, en nuestro estudio se observó que la radioterapia (RT) afecta el desarrollo dentario en cuanto a presencia de agenesia y microdoncia, sin embargo al separar los datos según exposición a irradiación en cabeza y cuello (RTCC) y otras zonas corporales (RTOZC), se observó, paradójicamente, que la administración de RTCC no implica mayor riesgo para esas condiciones, en relación a RTOZC. Situación que también se observó en la relación entre RT y riesgo de caries.

En nuestro estudio no se observó relación entre retardo en la erupción dentaria y RT como terapia antineoplásica, resultado que se encuentra dentro de lo esperable de acuerdo a los antecedentes previos.

En cuanto a las alteraciones del desarrollo de defectos del esmalte, en el estudio realizado por Da Silva y col., en pacientes con enfermedades cardíacas se observó un alto número (45%) de opacidades del esmalte.⁽⁴²⁾ En nuestro estudio el 84% de los pacientes de la muestra presentó dicha alteración siendo incluso más frecuente que las hipoplasias, ya sea moderadas o severas. Esto difiere del estudio antes mencionado debido a que si bien las opacidades tuvieron un alto porcentaje, las hipoplasias dentarias fueron el defecto más común alcanzando un 77% de frecuencia en la muestra.⁽⁴²⁾

La terapia de quimiorradiación causa anomalías del desarrollo dental como defectos del esmalte localizados.⁽¹⁰⁾ La QT tiene efectos sistémicos, así el desarrollo de células odontogénicas alejadas del tumor son susceptibles a daño por QT y esto incluye inhibición de la formación de dentina y defectos del esmalte.^(11,23,26) Murai y Sasaki han reportado que la terapia de radiación dada antes de la formación de las raíces dentarias causa hipoplasia.⁽²⁴⁾

Opacidades del esmalte e hipoplasia son causados por alteraciones en los ameloblastos durante su formación y ocurren más frecuentemente en niños

sobrevivientes a cáncer.^(23,29) Al analizar la presencia de opacidades dentarias difusas e hipoplasias dentarias en nuestro estudio, no se encontró relación con la administración de RT como tratamiento antineoplásico.

En un estudio internacional en niños fisurados, realizado por Gomes y col. se evidenció la presencia de defectos del esmalte en un 42,6% de la muestra, siendo las opacidades el defecto más comúnmente presentado con un 30,8% y las hipoplasias del esmalte ocuparon el 11,8%.⁽⁴³⁾

En otro estudio realizado por Nogueira y col., en niños prematuros sanos, de 80 niños examinados, el 75% de la muestra presentó defectos del esmalte; se encontraron opacidades en el 64% de los niños e hipoplasias en el 22.5%.⁽⁴⁴⁾ Valor de opacidades un poco menor al encontrado en nuestro estudio (84%) y valor de hipoplasias mucho mayor (26%).

En relación al flujo salival los valores obtenidos nos indicarían que en el caso de la presente muestra, no habría relación entre la aplicación del tratamiento antineoplásico y el flujo salival presente al momento de realizada la prueba sialométrica, ya que la mayoría de los pacientes (81,63%) presentaron un flujo salival dentro de los rangos de normalidad. Si bien es conocido el efecto de la RT con dosis sobre 2600 cGy, sobre la estructura de las glándulas salivales en pacientes adultos, la que induce atrofia y daño permanente,⁽⁴⁵⁾ algunos investigadores han demostrado que en niños sometidos a RT existe sólo una disminución transitoria del flujo salival con recuperación de éste posterior al término del tratamiento.⁽⁴⁶⁾ Esto podría explicar porque en nuestro estudio la mayor parte de los niños se encuentran en un rango de flujo normal y sólo uno de los que recibieron RT presentó hiposialia.

La duración de la depresión de la función salival en niños varía entre pacientes. Volver a un adecuado nivel de saliva puede ser gradual y en un lapso de meses; sin embargo, ciertas dosis de radiación pueden causar cambios permanentes en la glándula lo que causa la perdida irreversible en la capacidad de secretar

saliva.⁽¹⁴⁾ Si algunas zonas de las glándulas salivales han quedado indemnes, la sequedad bucal suele ceder en 6 a 12 meses debido a la hipertrofia compensatoria del tejido glandular residual. Un flujo salival reducido que persiste durante más de un año es improbable que presente una recuperación significativa.⁽⁴⁷⁾ No es el caso de la mayor parte de los niños que recibieron RT en este estudio. Las dosis de radiación utilizadas son semejantes a las señaladas en otras investigaciones por lo que esto no marcaría una diferencia importante.

Tampoco la QT tendría efectos importantes en el flujo salival. Al no haber una diferencia en la tasa de secreción salival (TSS) al final de la QT, es poco probable la influencia directa de este tratamiento sobre las glándulas salivales. Estos resultados son coincidentes con los de Mansson et al., quienes notaron la disminución de la TSS sólo durante las primeras 2 semanas después del inicio del tratamiento. Wahlin observó la reducción de la TSS en el primer día de QT. Al final del curso de QT, la tasa de secreción alcanza valores normales.⁽¹⁸⁾

Cambios en las glándulas salivales durante el tratamiento antineoplásico no afectan el flujo salival permanentemente.⁽⁴⁸⁾ Es así que según el estudio realizado por Maciel y col, sobre una muestra de 56 niños tratados por LLA, el promedio de flujo salival es de 0.19 ml/min, ⁽⁴⁸⁾ es decir el impacto del tratamiento antineoplásico es de baja cuantía para efectos de inducir hiposialia.

El promedio de saliva estimulada en niños sanos de edades entre 5 a 9 años y entre 10 a 14 años, es de 1,4 a 0,95 ml/min y de 1,25 a 0,96 ml/min respectivamente.⁽⁴⁰⁾ Se sabe que los valores de saliva estimulada serían superiores a los de saliva no estimulada. Es interesante señalar que pese a que nuestros resultados fueron respecto a saliva no estimulada, los valores no son muy diferentes respecto a los del estudio antes mencionado, es decir los niños conservan un flujo salival bastante adecuado.

El promedio de saliva no estimulada en 5 min, en niños sanos de 5 años de edad,

fue de $0,26 \pm 0,16$ ml/min,⁽⁴⁹⁾ valores incluso un poco menores que los presentados en los niños tratados por cáncer en nuestro estudio cuyo promedio fue de 0.79 ml/min ± 0.43 (DE), con un rango de valores entre 0.023 ml/min como valor mínimo y 1.67 ml/min como valor máximo.

Es así que el flujo salival parece no verse afectado por la exposición a RT, de hecho los casos de pacientes que presentaron hiposialia no dependieron del tratamiento recibido. Esto nos indica que la RT no constituiría un problema para mantener una adecuada lubricación y protección de los tejidos bucales a través de la secreción salival en niños con este tratamiento.

En el caso de relacionar flujo salival con riesgo de caries, no hubo pacientes que tuvieran hiposialia y presentaran alto riesgo cariogénico a la vez.

De acuerdo al riesgo de caries los valores del índice COPD se distribuyeron en 3 categorías, COPD= 0, COPD>1 y <3, COPD>4, obteniéndose proporciones de la muestra semejantes en cuanto a esas tres categorías confirmándose una composición heterogénea de la muestra en estudio.

Distinto fue el caso para los valores del índice ceod, donde se observó claramente que un mayor número de pacientes se encontraba entre los valores de 1 a 3, coincidiendo con lo esperado en una población normal de niños sanos.^(50,51)

Vargas y Herrera, estudiaron la prevalencia de caries en niños chilenos mapuches. De 100 niños entre 6 y 12 años, un 99% presentaba caries o tenía historia de caries. Los promedios de la muestra total para ceod y COPD fueron 4.45 y 2.82 respectivamente.⁽⁵⁰⁾ El valor de ceod de nuestro estudio fue mucho menor (2.56) al compararlo con esta población, pero el COPD fluctúa dentro de valores esperados (3.06). Ambos datos muestran que la experiencia de caries en nuestra muestra de niños no difiere de lo acontecido en el grupo pediátrico mencionado sin cáncer, situación contraria a la esperada, dado que por estar sometidos a tratamientos que provocan secundariamente daño tisular, estos niños

podrían haber tenido más riesgo de caries que niños sin tratamiento antineoplásico.

Un estudio epidemiológico de caries en niños chilenos de la Novena Región, realizado por Rojas y Camus, consideró una muestra de 432 niños entre 4 y 15 años, el 86,57% del total de la muestra presentaba caries o tenía historia de caries. El promedio para ceod y COPD fue de 4.04 y 2.67 respectivamente.⁽⁵¹⁾ Aquí ocurre algo similar al estudio anterior ya que el valor de ceod es casi el doble que el obtenido en nuestro estudio.

Otros estudios realizados en el extranjero en muestras de niños de la población general confirman esa tendencia de alta prevalencia de caries (sobre 75%) y valores de COPD semejantes a los nuestros o levemente inferiores, pero con valores ceod superiores.^(48,52,53,54)

Por último, cabe destacar que en un porcentaje relevante de nuestra muestra se apreció que existían casos con COPD y ceod con valores cero. El mismo estudio de prevalencia de caries realizado por Vargas y Herrera citado anteriormente, mostró que sólo un 1% de los niños se encontraban libres de caries⁽⁵⁰⁾ como también el estudio de Rojas y Camus que mostró que un 13,4% estaban libres de caries. Nuestros resultados muestran que tanto para dentición mixta como definitiva, la ausencia de experiencia de caries en estos niños que recibieron tratamiento antineoplásico es un hecho mucho más frecuente (COPD=0 en 32% y ceod=0 en 17% de los pacientes). Esto puede explicarse probablemente por el mayor cuidado en salud que existe con estos niños, a diferencia de la población general la que al menos en Chile, no tiene el suficiente acceso a cuidados en salud oral o a que las familias no están con la misma motivación para conservar un estado de salud adecuado en sus hijos. De gran importancia es, a su vez, considerar que los niños de nuestro estudio tienen acceso a atención dental en el mismo establecimiento de salud donde reciben el tratamiento oncológico, lo que como odontólogos nos parece fundamental en la prevención y educación del

cuidado de su salud buco-dentaria.

Nuestros resultados muestran que los niños que inician en edad temprana (hasta 8 años de edad) el tratamiento antineoplásico tienen menos experiencia de caries respecto a los que la inician en forma tardía (9 a 14 años). Esto se puede explicar por el temprano comienzo de medidas de prevención.

Esta situación favorable en cuanto a ausencia de experiencia de caries es destacable incluso al compararla con resultados de otras investigaciones en niños con cáncer. En una muestra de 96 niños holandeses sobrevivientes con cáncer, 18% estuvieron libres de caries.⁽²⁷⁾ Nosotros obtuvimos un porcentaje de niños libres de caries muy superior (32% en dentición definitiva y 17% en dentición temporal). Los resultados de estos estudios sugieren que en nuestra investigación hubo gran preocupación por parte de los padres de los niños no sólo por su estado de salud general sino también por su salud bucal, lo que favorablemente nos llamó mucho la atención.

La relación entre ausencia de caries y motivación de cuidadores se ve confirmada en estudios de niños que por alguna condición especial también requieren la atención de sus padres. Una investigación realizada en niños prematuros sanos que al momento del examen tenían entre 5 a 10 años de edad, mostró que el porcentaje de niños libres de caries fue de 57.5%.⁽⁴⁴⁾ Sin embargo este resultado no resta relevancia al expuesto por nosotros, pues se trata de una muestra de niños que por su condición de prematurez, son mayormente cuidados desde el momento del nacimiento, a diferencia de nuestro estudio en que probablemente el interés por el cuidado riguroso comienza junto con el diagnóstico del cáncer.

Es claro que este estudio presentó diversas limitaciones, principalmente referidas a técnicas de recogida de datos (ausencia de toma radiográfica) y a la falta de seguimiento en el tiempo. Sin embargo a partir de estos hallazgos, podría planificarse una segunda etapa del mismo en el cual se registren las mismas variables u otras, posterior a un periodo de tiempo transcurrido. No obstante hay

que considerar que las tasas de mortalidad al año no son despreciables y es probable que muchos niños fallezcan en ese lapso.

Los resultados presentados en esta investigación nos abren la posibilidad de realizar intervenciones clínicas y conductuales que contribuyan a la mantención de una buena salud de los tejidos orales y con ello favorecer una mejor calidad de vida a niños que por la misma patología neoplásica se ve mermada.

7. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio se puede concluir que:

1. Los distintos esquemas terapéuticos no se relacionan significativamente con mayor frecuencia de alteraciones dentarias, caries o hiposialia.

2. La exposición a radioterapia en si misma pareciera constituir un evento que predispone a mayor riesgo para microdoncia, agenesia y caries.

3. En los niños con tratamiento antineoplásico no existe un nivel de daño por caries mayor al de la población general.

4. El nivel de daño por caries es menor en niños que comienzan a más temprana edad el tratamiento antineoplásico, probablemente debido a una precoz instalación de medidas preventivas y motivación de los cuidadores.

5. La quimioterapia induce un nivel de daño independiente de la administración de radioterapia en niños menores de 8 años y que se encuentran en periodo de maduración de los tejidos dentarios.

8. REFERENCIAS

- (1) Meneghello J et al. "Pediatria Meneghello" 5ª Ed. Tomo 2. Edit. Panamericana. 1997 Cap: 295: 1807- 1811.
- (2) Dra. Campbell Myriam. Desarrollo de la oncología pediátrica en Chile. Rev. Ped. Elec 2005. Vol 2 n º 2.
- (3) Bordoni N., Escobar Rojas A., Castillo Mercado R. Odontología Pediátrica. La salud bucal del niño y el adolescente en el mundo actual. Edit. Médica Panamericana S.A. 2010. Parte II: El niño y el adolescente en el proceso de salud-enfermedad-atención. Cap 28. Pags: 632-635. Cap 34. Pags: 747-750.
- (4) MINSAL (PINDA: Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas) 2001.
- (5) World Health Organization: <http://www.who.int>
- (6) MINSAL Manual para el equipo de atención primaria "Cuando sospechar un cáncer en el niño y como derivar" 2005.
- (7) Cabrerizo-Merino M del C, Oñate-Sanchez RE. "Some odontostomatological aspects in childhood oncology" Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005. Jan-Feb; 10(1): 44-7; 41-4.
- (8) Richard E. Behrman, MD; Robert M. Kliegman, MD; Hal B. Jenson, MD. Nelson Tratado de Pediatría. 2004. Elsevier España. 17º edición. Cap XXI. Pag: 1679- 1730.
- (9) Rizzardini M., Saieh C. Pediatría. 1999. Ed. Mediterráneo. Cap 15. Pag: 630-651.
- (10) Philip Rubin, MD- Jaqueline P. Williams, PHD. "Oncología Clínica. Enfoque

multidisciplinario para médicos y estudiantes“. 2003. 8ª edición. Elsevier science.

(11) Curt Goho, DDS.“Chemoradiation therapy: effects on dental development”.
Pediatr Dent. 1993. Jan-Feb, 15(1): 6-12.

(12) Da Fonseca MA. "Dental care of the pediatric cancer patient". Pediatr Dent.
2004. Jan-Feb; 26(1): 53-7

(13) R.S. Raja Zarina, N.N. Nik-Hussein.“Dental abnormalities of a long-term
survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of
a case”. J Clin Pediatr Dent. 2005.; 29(2): 167-174.

(14) Otmani N.“Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on
children”. J Can Dent Assoc. 2007. Apr; 73(3): 257-61.

(15) Jensen SB, Mouridsen HT, Reibel J, Brünner N, Nauntofte B.“Adjuvant
chemotherapy in breast cancer patients induces temporary salivary gland
hypofunction”. Oral Oncol 2008. Feb; 44(2): 162-73. Epub 2007 Jun 27.

(16) De Oliveira Lula EC, De Oliveira Lula CE, Alves CM, Lopez FF, Pereira
AL.“Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients”. Int J
Pediatric Otorhinolaryngol. 2007. Nov; 71(11): 1681-5.

(17) Kurt BA, Armstrong GT, Cash DK, Krasin MJ, Morris EB, Spunt SL,
Robinson LL, Hudson MM.“Primary care management of the childhood cancer
survivor”. J Pediatr. 2008. Apr; 152(4): 458-66.

(18) Karolewska E, Konopla T, Pupek M, Chybicka A, Mendak M. “Antibacterial
potencial of saliva in children with leukemia”. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral
Radiol Endod. 2008. June; 105(6): 739-44.

(19) Sung L, Gamis A, Alonzo T A, Buxton A, Britton K, DeSwarte-Wallace J,

Woods W G."Infections and asociación with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia". *Cancer*. 2009. March; 115(1): 1100-8.

(20) Hijiya N, Ness K K, Ribeiro R C, Hudson M M."Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents". *Cancer*. 2009. Jan; 115(1): 23-35.

(21) Jham BC, Reis PM, Miranda EL, Lopes RC, Carvalho AL, Scheper MA, Freire AR. "Oral health status of 207 head and neck cancer patients before, during and after radiotherapy". *Clin Oral Investig*. 2008. Mar; 12(1): 19-24. Epub 2007. Sep 18.

(22) Hancock P J, Epstein J B, Sadler R. "Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer". *J Can Dent Assoc*. 2003. Oct; 69(9): 585-90.

(23) Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C, Alpaslan G, Alpaslan C, Pinarli G. "Long-term effects of chemotherapy on orodental structures in children with Non-Hodgkin's Lymphoma". *Eur J Oral Sci* 2004; Sept; 112: 8-11.

(24) Takinami S, Kaga M, Yahata H, Kure A, Oguchi H, Yasuda M. "Radiation-induced hypoplasia of the teeth and mandible". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994. Sep; 78(3): 382-4.

(25) Roig M, Morelló S. Introducción a la patología dentaria. Parte 1. Anomalías dentarias. *Rev Oper Dent Endod* 2006; 5:51

(26) Alpaslan G, Alpaslan C, Gögen H, Oguz A, Cetiner S, Karadeniz C. "Disturbances in oral and dental structures in patients with pediatric lymphoma after chemotherapy". A preliminary report. *Oral Surg oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999. March; 87(3): 317-321.

(27) "Oral status of childhood cancer survivors". *Dental Abstracts*. Volume 53.

Issue 5. Pages: 274-275. September 2008.

(28) Kaste SC, Hopkins KP, Jenkins JJ 3rd. "Abnormal odontogenesis in children treated with radiation and chemotherapy: imaging findings". *AJR Am J Roentgenol.* 1994. Jun; 162(6): 1407-11.

(29) Avsar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. "Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007. Dec; 104(6):781-9.

(30) Gábris K, Orosz M, Suba Z. "The effects on teeth of radiotherapy for nasal endodermal sinus tumor (yolk sac tumor) in childhood". *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001. May; 30 (): 356-358.

(31) Remmers D, Bökkerink JPM, Katsaros C. "Microdontia after chemotherapy in child treated for neuroblastoma". *Orthod Craniofac Res,* 2006; August; 9(): 206-210.

(32) Näsman M, Björk O, Söderhall S, Ringden O, Dahllöf G. "Disturbances in the oral cavity in pediatric long-term survivors after different forms of antineoplastic therapy". *Pediatr Dent.* 1994. May-Jun; 16(3): 217-23.

(33) Lopez Jornet P. *Alteraciones de las glándulas salivales.* Murcia: Universidad de Murcia 2002. p. 17-25.

(34) *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal (Ed. impr) v.9 n .4 Valencia Ago-Oct. 2004.* Tratamiento de la boca seca: puesta al día. Silvestre Francisco, Miralles Lucia, Martínez Victoria.

(35) Dramatic and prolonged decrease of whole salivary secretion in

nasopharyngeal carcinoma patients treated with radiotherapy". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006. March; 101(3): 322-7.

(36) Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RF. "Oral sequelae of head and neck radiotherapy". *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003.14(3): 199-212.

(37) Beaglehole R., Bonita R., Kjellstram T., "Epidemiología básica" OPS. Washington DC 1994. Cap: 2, 3 y 4: 13-74.

(38) OMS "Encuestas de salud bucodental. Métodos básicos". 4ª Edición. 1997. Cap: 5: 21-52.

(39) A. Espinoza R., D. Cauvi L., T. Miranda M., S. Urzua V., F. Alvarez., S. Palacios T., E. Alvarez P., R. Labranque C. "Evolución de la Dentición". Vol 1, nº6. 2002. Ediciones de la Facultad de Odontología. Universidad de Chile. Cap 2, pag 47

(40) Spak C.J., Johnson G., Ekstrand J. "Caries incidence, salivary flow rate and efficacy of fluoride gel treatment in irradiated patients". *Caries Res.* 1994. 28(): 388-393.

(41) R.Glenn Rosivack, DMD, MS. "Comparison of submandibular/sublingual salivary flow rates in children and adolescents". *J Dent Child.* 2004. 71(1): 38-40.

(42) Gomes AC, Neves LT, Gomide MR. "Enamel defects in maxillary central incisors of infants with unilateral cleft lip". *Cleft Palate Craniofac J.* 2009 Jul; 46(4): 420-4. Epub 2009 Feb 1.

(43) Cruvinel VR, Gravina DB, Azevedo TD, Bezerra AC, Toledo OA. "Prevalence of dental caries and caries related risk factors in premature and term children". *Braz Oral Res.* 2010 Jul-Sep; 24(3):329-35

(44) Stuart C. White. "Principios e interpretación". Elsevier Science España,

2001. 4ª Ed.

(45) Uslenghi S, Liversidge HM, Wong FS. "A radiographic study of tooth development in hipodontia". Arch Oral Biol. 2006 Feb;51(2):129-33. Epub 2005 Aug 10

(46) Topaloglu-Ak A, Eden E, Frencken JE. "Managing dental caries in children in Turkey – a discussion paper". BMC Oral Health. 2009 Nov 25;9:32.

(47) Grewal H, Verma M, Kumar A. "Prevalence of dental caries and treatment needs in the rural child population of Nanital district, Uttaranchol". J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2009 Oct-Dec;27(4):224-6.

(48) Maciel JC, De Castro CG Jr, Brunetto AL, Di Leone LP, Da Silveira HE. "Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence". Pediatr Blood Cancer. 2009 Sep; 53(3): 361-5.

(49) Da Silva Salven G, Richieri- Costa A, De Asis Taveira LA. "Tooth abnormalities and soft tissue changes in patients with velocardiofacial síndrome". Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008. Aug; 106(2): 46-51. Epub 2008 Jun 13.

(50) Namal N, Yüceokur AA, Can G. "Significant caries index values and related factors in 5-6 year-old children in Istanbul, Turkey". East Mediterr Health J. 2009 Jan. Feb; 15(1): 178-84.

(51) González-Martínez F, Sánchez-Pedraza R, Carmona-Arango L. "Risk indicators for dental caries in preschool children from La Boquilla, Cartagena". Rev Salud Publica (Bogota). 2009 Aug;11(4):620-30

(52) Watanabe S, Ohnishi M, Imai K, Kawano E, Igarashi S. "Estimation of the

total saliva volume produced per day in five-year-old children". Arch Oral Biol. 1995. Feb; 40(8): 781-782.

(53) Vargas Roxana, Herrera Marcela."Estudio de prevalencia de caies en escolares de las comunidades rurales mapuches de Panguinilague, Puquiñe y Lago Neltume. Provincia de Valdivia. X Region de Los Lagos". (2002).

(54) Rojas Raúl, Camus Marcela. "Estudio epidemiológico de las caries según índice ceod y COPD en preescolares y escolares de la comuna de Río Hurtado, IV Región". (2001).

9. ANEXOS

1. CARTA DE INFORMACIÓN A PADRES/APODERADOS

Estimado Apoderado:

Mi nombre es Marjorie Quezada Guzmán, alumna tesista de la carrera de Odontología de la Universidad de Chile. Mis tutores son la Dra. Luisa Araneda Moya, el Dr. Gonzalo Rojas Alcayaga, la Dra. Irene Morales Bozo y la Dra. Natalie Rodríguez Zamora, oncóloga del Hospital Roberto del Río.

Estudios a nivel mundial señalan que existe una alta tasa de efectos a nivel bucal y dentario producto de las distintas modalidades de tratamiento antineoplásico en niños que padecen cáncer.

Por esta razón queremos invitarlo a Ud. y a su hijo(a)/pupilo(a) a participar en el estudio titulado "Asociación entre tratamientos antineoplásicos, alteraciones dentarias, flujo salival y riesgo de caries en niños oncológicos de 6 a 18 años de edad del Hospital Roberto del Río". Estos datos serán obtenidos a través de un examen dental y una toma de muestra de saliva. Al finalizar dicho examen Ud. podrá conocer los resultados y una asesoría por parte de la examinadora.

Para que su hijo(a)/pupilo(a) participe en este estudio Ud. deberá firmar la carta de consentimiento informado que se le entregará a continuación.

¡MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN Y COLABORACIÓN!

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Universidad de Chile
Facultad de Odontología

Mi hijo(a)/pupilo(a) ha sido seleccionado(a) para participar en el estudio "Asociación entre tratamientos antineoplásicos, alteraciones dentarias, flujo salival y riesgo de caries en niños oncológicos de 6 a 18 años de edad del Hospital de Niños Roberto del Río".

Se me ha informado que mi hijo(a)/pupilo(a) ha sido elegido para este estudio, por su diagnóstico médico y además por ser paciente del Hospital de Niños Dr. Roberto del Río.

Comprendo que mi participación en este estudio implica que seré entrevistado(a) por un examinador y que a mi hijo(a)/pupilo(a) se le realizará un examen clínico dental y una toma de muestra de saliva. Este examen no tiene costo económico para mí y no implica ningún riesgo para mi hijo(a)/pupilo(a) ya que en él no se realizarán procedimientos odontológicos. Además se me ha informado que la entrevista, el examen dental y la toma de muestra de saliva no tomarán más de 30 minutos, y que al finalizar podré conocer los resultados que se obtuvieron.

Entiendo que mi participación y la de mi hijo(a)/pupilo(a) en este estudio es voluntaria y que en cualquier momento puedo decidir si yo o mi hijo(a)/pupilo(a) dejamos de participar en él, sin consecuencias negativas para nosotros. También se me explicó que la información obtenida será confidencial y que mi nombre y el de mi hijo(a)/pupilo(a), no aparecerán en los informes finales de este estudio.

Declaro que he leído este documento y que he tenido la oportunidad de hacer todas las preguntas necesarias, las que han sido contestadas satisfactoriamente. Además, en caso de tener preguntas o comentarios durante el

estudio, se me ha informado que puedo contactarme con la Srta. Marjorie Quezada G. al 02-9865480. Al firmar, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Nombre del Paciente: _____

Nombre del Padre / Apoderado: _____

Firma: _____ Fecha: _____

He leído con exactitud al padre / apoderado del participante este documento o he presenciado la lectura exacta de este consentimiento y él ha tenido oportunidad de hacer las preguntas correspondientes. Según mi opinión esta información es precisa y suficiente para que el padre o apoderado del participante entienda completamente la naturaleza, beneficios y riesgos del estudio. No ha existido coerción y no ha actuado bajo influencia alguna. Confirmando que ha dado libremente su consentimiento.

Nombre del Investigador: _____

Firma: _____ Fecha: _____

*Se ha entregado al participante una copia del Documento de Consentimiento Informado.

3. FICHA CLÍNICA ODONTOLÓGICA.

Datos personales:

Nombre:

Edad: _____ Sexo: M ___ F__

Número de identificación: _____ Teléfono: _____

Diagnóstico:

Tipo de patología oncológica:

Terapia oncológica aplicada:

Fecha	Quimioterapia	Radioterapia	Cirugía	Otros

Fármacos:

Nombre y dosis:

Inicio de consumo y frecuencia:

Radioterapia; dosis aplicada:

Tipo de dentición:

-Temporal _____ - Mixta segunda fase _____
 -Mixta primera fase _____ -Permanente _____

Alteraciones dentarias:

De forma (ausencia: 0, presencia: 1) valor: _____
 Microdoncia (ausencia: 0, presencia: 1) Valor: _____
 Agenesia (ausencia: 0, presencia: 1) Valor: _____
 Retardo en la erupción: (ausencia: 0, presencia: 1) Valor: _____

Índice DDE:

Dentición permanente

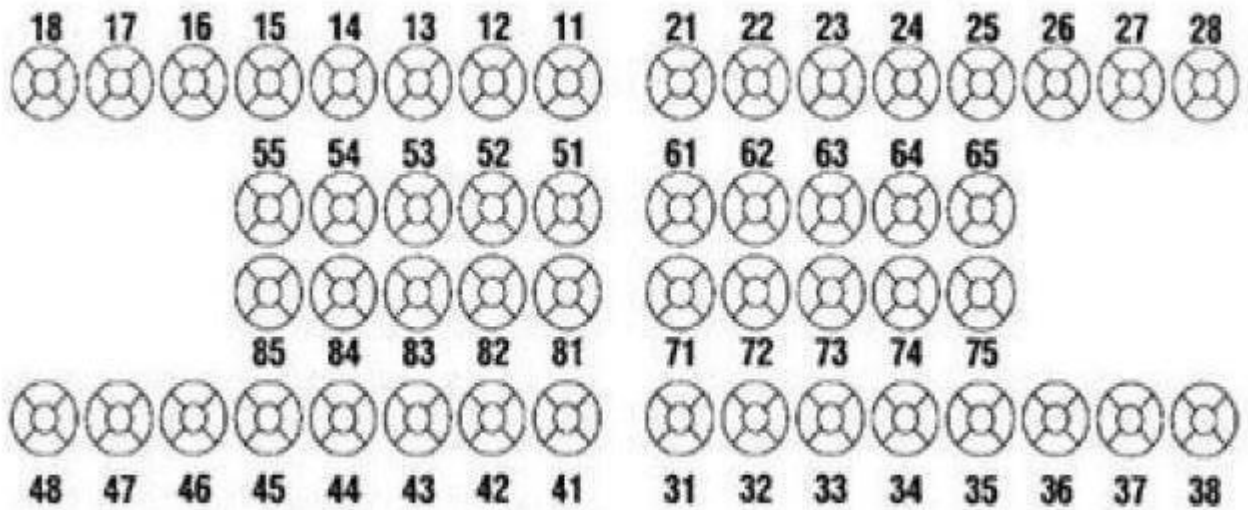
1.8	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.8
4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8

Dentición temporal

5.5	5.4	5.3	5.2	5.1	6.1	6.2	6.3	6.4	6.5
8.5	8.4	8.3	8.2	8.1	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5

- 0: Normal
 - 1: Opacidad difusa.
 - 2: Hipoplasia (a: moderada; b: severa)
 - 3: Otros defectos
- Valor: _____

Índice COP-D (ceo-d). Odontograma:

**Nomenclatura:****Dentición permanente:**

C = cariado (rojo)

O= obturado (azul)

PE = pérdida por caries (X).
por caries (x)

PEi = indicación de extracción por caries (X)

C= O= P=

Dentición temporal:

c= cariado (rojo)

o = obturado (azul)

e= indicación de extracción

c= o= e=

Valor final: _____