

**MANIFESTACIONES BUCALES ASOCIADAS A TRATAMIENTO
ANTINEOPLASICO EN PACIENTES PEDIATRICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**MAYRA PADILLA ARTEAGA
SAYLETH RODRIGUEZ PÉREZ**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D.T Y C.**

2020

**MANIFESTACIONES BUCALES ASOCIADAS A TRATAMIENTO
ANTINEOPLASICO EN PACIENTES PEDIATRICOS. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. MARTHA CECILIA CARMONA LORDUY

(Odontóloga, Universidad de Cartagena, Especialista en Estomatología)

Dra. STELLA PUPO MARRUGO

(Odontóloga, Universidad de Cartagena, Especialista en Endodoncia.)

MAYRA PADILLA ARTEAGA

SAYLETH RODRIGUEZ PÉREZ

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
CARTAGENA DE INDIAS D.T Y C.**

2020

NOTA DE ACEPTACIÓN

FIRMA DEL PRESIDENTE DEL JURADO

FIRMA DEL JURADO

FIRMA DEL JURADO

Cartagena, 28 de septiembre de 2020.

AGRADECIMIENTOS

A Dios primero que todo por darnos la voluntad, la sabiduría y dedicación para finalizar con éxito este proyecto.

A nuestra familia por el apoyo, comprensión y motivación en el transcurso de nuestro aprendizaje.

A las Doctoras **MARTHA CECILIA CARMONA LOURDUY** y **STELLA PUPO MARRUGO** por su apoyo, asesorías, acompañamiento, comprensión y colaboración en el arduo transcurso de la realización de este proyecto.

¡GRACIAS!

DEDICATORIA

El presente trabajo investigativo lo dedicamos principalmente a Dios, por ser el inspirador y darnos la fuerza para continuar en este proceso para lograr obtener uno de nuestros anhelos más deseados.

A nuestros padres por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos.

A todas las personas que nos apoyaron e hicieron que el proyecto se realizará con éxito, en especial a aquellos que nos abrieron las puertas y compartieron sus conocimientos con nosotras.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	11
INTRODUCCIÓN	13
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
2. JUSTIFICACION	17
3. OBJETIVOS	19
3.1. OBJETIVO GENERAL	19
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
4. MARCO TEÓRICO	20
Generalidades del cáncer infantil.....	20
Complicaciones orales en la terapia del cáncer	21
<i>Mucositis oral</i>	22
<i>Candidiasis</i>	23
<i>Otras infecciones</i>	23
Xerostomía	24
<i>Caries</i>	24
<i>Periodontitis</i>	25
<i>Disgeusia</i>	25
<i>Osteoradionecrosis</i>	26
<i>Hemorragia</i>	26
5. MATERIALES Y MÉTODOS	28
5.1. Tipo de estudio	28
5.2. Criterios de elegibilidad.....	28
5.2.1. Criterios de inclusión.....	28
5.2.2. Criterios de exclusión.....	28
5.3. Identificación de los estudios	29
5.4. Estrategia de búsqueda.....	29
5.5. Selección de los estudios y extracción de los datos	29
5.6. Riesgo de sesgo en estudios individuales	30
6. RESULTADOS.....	31

6.1. Resultados de la búsqueda	31
6.2. Características de los estudios incluidos.....	32
6.3. Características de los estudios excluidos.....	35
6.4. Riesgo de sesgo en estudios individuales.....	36
7. DISCUSIÓN.....	37
8. CONCLUSIONES	39
9. RECOMENDACIONES	40
10. BIBLIOGRAFÍA.....	41
ANEXOS	49

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos	32
Tabla 2. Características de los estudios excluidos	35
Tabla 3. Riesgo de sesgo en estudios individuales	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de los estudios revisados	31
---	----

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Estrategia de búsqueda	49
--	----

RESUMEN

Introducción: El cáncer es una enfermedad crónica no transmisible caracterizada por el descontrolado crecimiento y propagación de células anormales de origen multifactorial, por lo cual se debe abordar con una perspectiva interdisciplinar en todos los campos relacionados con esta enfermedad donde la atención odontológica debe incluir acciones antes, durante y después del tratamiento del cáncer para evitar futuras complicaciones y mejorar la calidad de vida, reduciendo así la morbilidad y el costo de la atención.

Objetivo: Evaluar mediante una revisión sistemática las manifestaciones bucales asociadas a tratamientos antineoplásicos en pacientes pediátricos a partir de la evidencia científica reportada en la literatura.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática, en la cual se tuvieron en cuenta estudios descriptivos, analíticos y ensayos clínicos aleatorizados, cuyo objetivo principal fue determinar las manifestaciones bucales presentes en pacientes pediátricos tratados con terapia antineoplásica (quimioterapia y radioterapia), a través de las bases de datos, MEDLINE, EMBASE, ESBCO, ClinicalKey y Google Scholar, mediante la combinación términos libres basados en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y el Medical Subject Headings (MeSH). La calidad de los estudios fue evaluada para determinar el riesgo de sesgo de cada de los estudios seleccionados.

Resultados: La búsqueda abordó 147 referencias en total, de los cuales seis artículos cumplieron con los criterios de inclusión, ya que reportaron las manifestaciones bucales que se presentan en pacientes pediátricos bajo tratamientos antineoplásicos evidenciando diversas patologías como: xerostomía, mucositis, gingivitis herpética, candidiasis, herpes simple y alteraciones a nivel oro faríngeo, lengua, mucosa yugal y lengua. Se excluyeron cuatro artículos en los que se detallaron los motivos por los cuales no fueron escogidos para la revisión. El riesgo de sesgo fue bajo para cada uno de los estudios incluidos.

Conclusión: Existe poca evidencia científica disponible para la evaluación de las manifestaciones bucales en la población pediátrica sometidos a tratamientos antineoplásicos, por tanto, surge la necesidad de realizar estudios, que resalten las condiciones clínicas de estos pacientes, así como la conformación de profesionales para prevenir y tratar las patologías que afecten la calidad de vida los pacientes en pro de disminuir la severidad de las lesiones.

Palabras claves: manifestaciones bucales, niños, neoplasia, quimioterapia, radioterapia (DeCS)

INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil representa un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la proliferación incontrolada de las células en el cuerpo humano, el cual presenta una constancia leve o menor en comparación a la población adulta. Sin embargo, constituye la segunda causa más frecuente de muerte en niños, destacándose algunas enfermedades tales como: leucemias, linfomas y tumores en el sistema nervioso central (SNC) (1, 2).

La leucemia, es una de las principales enfermedades produce cambios en la cavidad oral, entre las que se destacan una serie de alteraciones a nivel del periodonto y óseo, hemorragias, hiperplasias, xerostomía e infecciones oportunistas que pueden afectar la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento antineoplásico (3). Es por ello, que ante la poca disponibilidad del comportamiento epidemiológico de estas manifestaciones es importante recurrir a una revisión que nos brinde detalles de éstas alteraciones y su impacto en el paciente pediátrico.

Por consiguiente, el propósito de esta investigación fue evaluar mediante una revisión sistemática las manifestaciones bucales asociadas a tratamientos antineoplásicos en pacientes pediátricos a partir de la evidencia científica reportada en la literatura.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una enfermedad crónica no transmisible que corresponde a un grupo de enfermedades que se caracterizan por el descontrolado crecimiento y propagación de células anormales (1). Habitualmente, es causado tanto por factores externos (tabaco, agentes químicos, radiaciones, e infecciones) como por factores internos (mutaciones heredadas, hormonas, condiciones inmunológicas, y mutaciones que pueden ocurrir como consecuencia del propio metabolismo) (2). Por lo cual se debe abordar con una perspectiva interdisciplinar en todos los campos relacionados con esta enfermedad.

Las últimas estimaciones mundiales realizadas por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) han mostrado que en 2012 se diagnosticaron más de 14 millones de nuevos casos de cáncer (en estas cifras se excluye al cáncer de piel distinto al melanoma), más de 8 millones de personas han muerto por esta causa y existían en ese año unos 32 millones (4).

Así mismo, se ha evidenciado que el cáncer infantil (CI), se muestra con una constancia leve o menor, entre las enfermedades neoplásicas o cáncer de la población universal, sin embargo, constituye la segunda causa más frecuente de muerte en niños mayores de un año (4). Solo una pequeña proporción del 0.5 al 3% en menores de 15 años, la mayor parte (84%) de los casos de cáncer ocurren en países de medianos y bajos recursos (1). En Colombia, representa la tercera causa de mortalidad de personas en edades de 1 a 14 años, afectando con mayor proporción al sexo masculino, teniendo un 30% más de probabilidad de curación en niños que en adultos, pudiendo llegar a un 85% de curación (4).

Según datos del Ministerio de Salud y Protección Social, para el año 2014, estimó que el número de menores atendidos en los servicios de salud por diagnóstico de cáncer en el año 2014, fue de 19.834 menores, siendo la leucemia linfocítica aguda (LLA) el cáncer más frecuente en niños, el cual representa cerca del 30% de la totalidad de las neoplasias malignas (5, 6).

A pesar de los diversos avances en el área de la oncología, el tratamiento del cáncer aún sigue basándose en la administración de quimioterapia asociada o no a radioterapia y a cirugía (7). Sin embargo, durante y después del tratamiento, los niños también experimentan diversos efectos secundarios y complicaciones que evita la difusión y propagación de células normales del recubrimiento de la boca, dificultando así la reparación del tejido oral, generando heridas e infecciones orales (8).

Además, se estima una proporción de 400.000 sobre un millón de niños con cáncer, pueden presentar complicaciones en cavidad oral con tratamiento de radioterapia en un 100%, seguido de un 80% de los pacientes trasplantados, y 40% de los tratados con quimioterapia (9).

Una de las principales enfermedades que produce cambios en la cavidad oral es la leucemia, en la cual se han descrito una serie de alteraciones a nivel periodontal (inflamación de las células en el corion gingival), en la mucosa (deterioro de la encía), radiográficas (ausencia de conductos, destrucción de la lámina dura). Así como, lesiones originadas por la quimioterapia entre las que se pueden mencionar mucositis, xerostomía, y hemorragia (ocasionada por la plaquetopenia) (3).

Todas estas alteraciones son provocadas por una diversidad de factores tales como, altas tasas de renovación celular de la mucosa, microflora oral compleja y el trauma ocasionado a los tejidos orales durante la función bucal normal (10,11). De igual forma, la evidencia científica indica una mayor incidencia de estas complicaciones en los niños debido a una cinética celular más acelerada y pudiendo ser un 8% más frecuente en niños con situaciones previas de caries, gingivitis y mala higiene oral (12).

Por tanto, se hace necesario que el diagnóstico de estas lesiones se realice de manera minuciosa, con una correcta exploración física y exámenes de laboratorio que la confirmen, así como también tener en consideración las directrices emanadas por la American Academy of Pediatric Dentistry para todos los pacientes con cáncer e igualmente las guías para el manejo pediátrico de pacientes que reciben quimio y radioterapia y aquellos que reciben trasplantes por parte de la Guideline on Dental

Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation and/or Radiation (13, 14).

Aunque en la actualidad se observan diversos reportes acerca de la frecuencia de las características o patologías orales asociadas a esta enfermedad, existe poca evidencia científica que agrupe toda esta información, y así de esta forma se permita a los profesionales realizar diagnósticos tempranos y precisos para la toma de mejores decisiones clínicas.

Por todo lo anterior, surge el siguiente interrogante de investigación: ¿Cuáles manifestaciones bucales asociadas a tratamientos antineoplásicos en pacientes pediátricos según la evidencia científica reportada en la literatura?

2. JUSTIFICACION

El presente estudio se justifica debido a los pocos reportes a la luz de la evidencia consultada a nivel mundial y en Colombia acerca de las manifestaciones bucales presentes en pacientes con cáncer, considerando que las estadísticas indican que las neoplasias representan una tasa específica promedio del 5% de mortalidad en menores de 18 años para ambos sexos, siendo las leucemias el reporte mayor de muerte en niños (6, 15).

Por su parte, la presencia de cáncer en infantes en relación con la cavidad bucal, se considera un entorno adecuado para las consecuencias de dicha enfermedad e incluso de forma directa e indirecta por los tratamientos de quimioterapia debido a los diversos cambios que se producen en las estructuras del tejido blando por el deterioro inmunológico del paciente antes y durante su tratamiento antineoplásico, donde la cavidad oral, se convierte en un ambiente para causar infecciones fúngicas, herpes virus y bacterianas, generando riesgo al paciente en los procesos de septicemia.

Aunado a lo anterior, los nuevos modelos de atención en salud propenden por el bienestar de los niños en primera infancia, prescolares y escolares como prioridad, puesto que la incidencia de lesiones bucales en esta población requiere atención en términos de políticas de salud pública para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, promoviendo así una mejor calidad de vida. Particularmente, en el caso de los cánceres infantiles, el diagnóstico de tipo histológico es esencial para entender la etiología y la progresión de la enfermedad, lo cual ha llevado a realizar nuevos estudios sobre la salud de los pacientes pediátricos.

En este sentido, se hace pertinente realizar una búsqueda exhaustiva para revisar, organizar y evaluar la evidencia disponible en la literatura las características o patologías orales en relación el cáncer y así se pueda facilitar la realización de diagnósticos tempranos y por consiguiente en las decisiones terapéuticas, mejorando aspectos trascendentales tales con el pronóstico y la calidad de vida de

los pacientes con cáncer infantil. Así mismo, la realización de esta revisión, es imperativo ya que se permitirá analizar de manera crítica y rigurosa en esta temática, la literatura científica que se publica acerca de lesiones bucales presentes en pacientes pediátricos con patologías como el cáncer.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar mediante una revisión sistemática las manifestaciones bucales asociadas a tratamientos antineoplásicos en pacientes pediátricos a partir de la evidencia científica reportada en la literatura.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características de los estudios seleccionados.
- Establecer asociaciones entre cada uno de los estudios seleccionados.

4. MARCO TEÓRICO

Generalidades del cáncer infantil

Es una enfermedad que aparece cuando las células anormales crecen y se dispersan velozmente, de tal manera que las células normales que el cuerpo posee, aumentan, se fraccionan y son capaces de parar su aumento que consiste en el deterioro de las células, siendo estas las unidades estructurales de los seres vivos. El cáncer en los niños o cáncer infantil, se muestra con una constancia leve o menor. Constituye la segunda causa más frecuente de muerte en niños mayores de un año (10). Dentro de los tipos de cáncer que se observan en los niños se encuentra la leucemia, el linfoma y los tumores cerebrales (16).

La leucemia pediátrica es la malignidad más común que afecta a los niños y representa hasta el 30% de todos los cánceres pediátricos. Aproximadamente 3000 niños son diagnosticados con leucemia cada año en los Estados Unidos (16).

Es un grupo heterogéneo de neoplasias hematopoyéticas en el que la médula ósea produce glóbulos blancos anormales. La leucemia se clasifica en dos clases principales, incluyendo la mieloide y la linfoide, según el tipo de glóbulos blancos afectados. Hay cuatro subgrupos principales de leucemia, incluyendo la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la leucemia mieloide aguda (AML), la leucemia linfoblástica crónica (CLL) y la leucemia mieloide crónica (CML) (17).

Tratamiento

El progreso en el tratamiento del cáncer infantil ha llevado a una tasa de supervivencia a 5 años del 83% para todos los tipos de cánceres infantiles combinados. Este éxito se atribuye a los altos niveles de participación en ensayos clínicos pediátricos y a los avances en él. La intensidad del tratamiento necesario para mejorar la supervivencia ha contribuido a la aparición de síntomas angustiantes que afectan la calidad de vida del niño o adolescente e interfieren con el desarrollo continuo (18).

Los niños y adolescentes que reciben tratamiento contra el cáncer experimentan múltiples síntomas como consecuencia de su enfermedad y su tratamiento. Estos síntomas interfieren con la calidad de vida del niño, incluida su capacidad para participar en actividades diarias apropiadas para el desarrollo (19). La angustia que los niños y adolescentes experimentan por estos síntomas no solo los afecta a ellos mismos, sino que también se extiende a sus padres y hermanos. A medida que la intensidad del tratamiento para el cáncer infantil sigue aumentando, es necesario prestar mayor atención a aliviar los síntomas. El primer paso para aliviar los síntomas es la evaluación de los síntomas (20).

Las tasas de curación de los niños con cáncer han aumentado enormemente en las últimas décadas, en gran parte debido a la mayor intensidad, regímenes de tratamiento multimodal. La quimioterapia es la principal modalidad de tratamiento empleada en el cáncer infantil y ha dado lugar a una dramática mejora de la supervivencia de las tasas. La duración de la mayoría de los protocolos de quimioterapia es de 1 a 3 años, dependiendo del diagnóstico (21). Los principales efectos secundarios de la quimioterapia incluyen alopecia, náuseas, vómitos y mielosupresión. Muchos pacientes desarrollan complicaciones infecciosas que les impiden recibir el régimen completo de quimioterapia, lo que resulta en un menor resultado favorable (22).

Complicaciones orales en la terapia del cáncer

La radioterapia y los tratamientos quimioterapéuticos influyen significativamente en los tejidos orales gracias a que inducen a variantes celulares con la consecuente pérdida de función. Los efectos agudos por toxicidad directa de la quimio-radioterapia se manifiestan paralelamente a como se desarrolla el tratamiento, pero resuelve progresivamente pocas semanas después de finalizado este (23).

El manejo oportuno de los efectos secundarios a menudo mejora la calidad de vida de los pacientes. Las complicaciones orales post-quimioterapia, en general, continúan manifestándose desde pocas semanas hasta un par de meses después

de administrada la última dosis y resultan a partir de 2 mecanismos: un efecto directo de la droga en la mucosa oral o un efecto indirecto debido a la mielosupresión. Se pueden observar signos visibles de inflamación y ulceración oral de 7 a 14 días después de la terapia (24).

Mucositis oral

La mucositis oral es un fenómeno complejo que involucra una amplia variedad de células y tejidos de la mucosa oral, así mismo, es un efecto secundario común del tratamiento del cáncer. Puede causar dolor severo en la boca y la garganta y llevar a la incapacidad para comer y beber, lo que a veces resulta en hospitalización para hidratación o nutrición parenteral (25). La mucositis también proporciona una puerta de entrada para las bacterias que residen dentro de la cavidad bucal, lo que lleva a bacteriemia con la flora bucal, como los estreptococos del grupo viridans. Además, la mucositis oral se ha convertido en una importante toxicidad limitante de la dosis y, en consecuencia, puede limitar la capacidad de administrar terapia contra el cáncer (26).

Suele aparecer entre 7 y 14 días después de la inducción de la quimioterapia seguida de una queja subjetiva de malestar, sensación de quemazón o dolor. La terapia agresiva contra el cáncer coloca a los pacientes con mayor riesgo de complicaciones orales y tratamiento consecuencias relacionadas. Lamentablemente, la prevención o el tratamiento de esas secuelas orales se suele pasar por alto como prioridad por el equipo de tratamiento (27).

La Organización Mundial de la Salud ha establecido una escala de clasificación para evaluar clínicamente el grado de toxicidad de la mucositis oral, la cual se divide en grado 0 (mucosa normal), grado 1 (mucositis leve, dolor ± eritema leve), grado 2 (mucositis moderada, eritema oral y ulceración), grado 3 (mucositis severa, eritema extenso y ulceración severa) y grado 4 que es una mucositis que amenaza la vida, necrosis y sangrado extenso (28).

La mucositis oral tiene un impacto directo en la calidad de vida y puede afectar la supervivencia. La evaluación periódica de la mucosa oral es fundamental durante la

quimioterapia para evaluar la eficacia de la prevención y el tratamiento de la mucositis oral. La prevención y el tratamiento de la mucositis relacionada con la terapia es difícil, aunque se han probado varios métodos y agentes farmacológicos (29).

Candidiasis

Los pacientes irradiados son más propensos a desarrollar infecciones orales causadas por hongos y bacterias. Estudios han demostrado que los pacientes sometidos a radioterapia tienen un mayor número de especies microbianas, como *Lactobacillus spp.*, *Streptococcus aureus* y *Candida albicans*(30).

La candidiasis oral es una infección común en pacientes tratado por neoplasias de las vías respiratorias superiores y del tracto digestivo. La colonización de la mucosa oral se puede encontrar en tantos como 93% de estos pacientes, mientras que la infección por *Candida* puede ser encontrada en el 17-29% de los pacientes sometidos a radioterapia (30).

La mayor predisposición de los pacientes irradiados a la candidiasis es una actividad fagocítica reducida de los granulocitos salivales contra estos microorganismos. Clínicamente, la candidiasis se puede ver tanto en sus formas pseudomembranosa como eritematosa. Este último puede ser de difícil diagnóstico y puede confundirse con mucositis inducida por irradiación. Los pacientes se quejan más de dolor y / o sensación de ardor (31).

Otras infecciones

Las infecciones virales que se observan en niños con leucemia son herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus, adenovirus y virus de Epstein barr (32).

El herpes simple se manifiesta clínicamente como múltiples úlceras en las comisuras de la boca, los labios, el paladar y las encías. También se puede observar un eritema alrededor de las lesiones ulcerativas. Para su tratamiento se utilizan fármacos antivirales como el aciclovir y el valaciclovir. En cepas resistentes a estos fármacos, el foscarnet es el fármaco de elección (32).

La varicela zóster se ve como múltiples ampollas, que muestran un curso prolongado. Puede afectar los pulmones, el SNC y el hígado y se asocia con una alta morbilidad. El manejo es principalmente paliativo, dirigido al control del dolor, cuidados de apoyo y mantenimiento de la hidratación (32).

Xerostomía

Es uno de los efectos secundarios más frecuentes entre los pacientes que reciben el tratamiento radioterapéutico por cáncer y se caracteriza por la disminución objetiva del flujo salivar tanto en reposo como tras estimulación, y la alteración de su composición cualitativa. Se ha observado que dicha complicación suele aparecer a los pocos días del inicio del tratamiento, con dosis superiores a 15 Gy (33).

La xerostomía es el efecto adverso más usual de la radioterapia, estudios retrospectivos a largo plazo han concluido que los pacientes desarrollan xerostomía de grado entre moderada a severa en un 65% de los casos, contemplando secuelas tales como: detrimento de la función masticatoria, dificultad para hablar, ageusia, desnutrición, caries, infección, complejidad para rehabilitar protésicamente (34).

Se manifiesta con resequedad labial (con cierto grado de descamación); lengua eritematosa, de aspecto seco, fisurada; úlceras orales. Produce dificultad para comer, en especial durante los primeros días del tratamiento, incomodidad, dolor, malnutrición, sensación de quemazón, dificultad para el uso de prótesis dentales, reducción o alteración del gusto, disfagia, dificultad para hablar, predisposición a la desmineralización dental, caries y candidiasis, es decir, produce detrimento de la calidad de vida del paciente (34).

Caries

La caries dental es el resultado de una pérdida de equilibrio en la desmineralización-remineralización de los dientes que culmina en una pérdida de minerales que daña la fase orgánica de las estructuras dentales, lo que resulta en cavitación. Este suceso ocurre por las alteraciones en las glándulas salivales, tendencia a comer dietas blandas, cambios en la microflora bucal e incapacidad para mantener una

higiene bucal lo cual ejerce un efecto directo sobre los dientes haciéndolos más susceptibles a la descalcificación (35).

Periodontitis

Es una enfermedad microbiana / inflamatoria crónica y de alta prevalencia que se caracteriza por la pérdida del tejido de soporte del diente, incluido el hueso alveolar de soporte del diente. La periodontitis puede culminar en dolor, infección de los huesos de la mandíbula alrededor de las raíces dentales y pérdida de dientes. En pacientes con HNC, la periodontitis puede ser un desencadenante de osteorradionecrosis (36). Los pacientes que reciben radiación para cánceres de cabeza y cuello tienen un mayor riesgo de enfermedad periodontal en comparación con la población general por varias razones. La hiposalivación y la pérdida de los efectos protectores de la saliva pueden predisponer a la periodontitis. Además, provoca cambios en el microbioma oral, con un cambio a la flora asociada a la enfermedad periodontal (37).

Disgeusia

La alteración en el deterioro del gusto o “disgeusia” se manifiesta como un efecto directo de la radiación sobre las papilas gustativas y también debido a los cambios en la saliva, en mucho de los casos el gusto regresa a niveles normales o casi normales un año después de la radioterapia. Las papilas gustativas que se multiplican de manera acelerada sufren un deterioro severo por la radiación ionizante (38).

Los problemas secundarios vinculados con este proceso incluyen reducción en la sensibilidad del sabor, una ausencia de la sensación de sabor o una distorsión del sabor normal, los cuales son generalmente referidos con un deterioro del sabor. Puede llevar a la pérdida de apetito, deficiencia vitamínica, aversión a la comida, pérdida de peso, mala nutrición, mal uso de edulcorantes y condimentos, ineficiente respuesta al tratamiento y efectos adversos en la calidad de vida (39).

La protección del sentido del gusto se logra mediante dispositivos plomados, realizar interconsulta con el servicio de nutrición, así como, la sustitución de aromas en las comidas para el sentido del gusto mejorando consecuentemente la ingesta de alimentos. Los suplementos de Zinc incrementan la agudeza perceptiva del gusto en aquellos pacientes sometidos a radioterapia, este beneficio es más evidente en el período post- radioterapia que como agente protector o profiláctico (40).

Osteoradionecrosis

Se considera una de las complicaciones orales más graves y graves de la radioterapia para la región de la cabeza y el cuello. El factor etiológico responsable es la radiación, que daña los revestimientos endoteliales de los vasos de los huesos dando lugar a hipocelularidad, vasculitis seguida, isquemia, fístula y, a veces, fractura patológica del hueso. La mucosa también se vuelve más delgada con formación de telangectasia en el área irradiada (41).

Esto provoca isquemia ósea, especialmente si el hueso está sometido a un traumatismo, por ejemplo, extracción de un diente. El sitio más común de ORN es la mandíbula debido a su vascularización relativamente pobre y la presencia de dientes. La introducción de una higiene bucal preventiva y una evaluación dental minuciosa antes y después de una irradiación puede resultar en una disminución de la incidencia de osteoradionecrosis (42).

La terapia con oxígeno hiperbárico (HBO) generalmente se recomienda porque aumenta la oxigenación del tejido irradiado, promueve la angiogénesis y mejora la repoblación de osteoblastos y la función de los fibroblastos. Generalmente se prescriben de 20 a 30 inmersiones de HBO al 100% de oxígeno a 2 a 2,5 atmósferas de presión (43).

Hemorragia

La hemorragia puede ocurrir durante episodios de trombocitopenia y/o coagulopatía inducida por el tratamiento. Pueden aparecer lesiones purpúricas en la mucosa bucal, semejantes a equimosis cutáneas. Los sitios de enfermedad periodontal

subyacente pueden sangrar espontáneamente o por un trauma mínimo. El sangrado oral puede ser leve, con petequias localizadas en los labios, el paladar blando o el piso de la boca, o puede ser grave presentándose con hemorragia oral, especialmente en los surcos gingivales. Cada intervención en los pacientes bajo quimioterapia debe ser analizada individualmente considerándose el estado general del paciente, el tipo y dosis de medicación administrada (44).

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura científica

5.2. Criterios de elegibilidad

5.2.1. Criterios de inclusión

Tipo de estudio: Estudios descriptivos, analíticos y ensayos clínicos aleatorizados, cuyo objetivo principal haya sido determinar las manifestaciones bucales presentes en pacientes pediátricos tratados con terapia antineoplásica (quimioterapia y radioterapia)

Tipo de participantes: Pacientes pediátricos

Tipo de intervención: Para identificar la presencia de lesiones bucales asociadas a tratamiento antineoplásico, se consideraron 2 tipos de intervenciones (quimioterapia o radioterapia).

Tipo de desenlace: Se incluyeron estudios en donde se reportaron al menos uno de los siguientes desenlaces: Presencia de manifestaciones bucales en pacientes pediátricos asociado al tratamiento antineoplásico expuestos en la literatura.

5.2.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que identificaran patologías diferentes de la cavidad oral relacionadas con el tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos. Así mismo se excluyeron estudios de revisiones de literatura, revisiones sistemáticas, capítulos de libros referentes al tema.

5.3. Identificación de los estudios

Para identificar los estudios de esta revisión, se desarrolló una estrategia de búsqueda detallada para cada una de las bases de datos, las cuales fueron MEDLINE (vía Pubmed; 2013 to September 2020) EMBASE (<2013 to 2020>26/09/2020) ESBCO - Dentistry & Oral Sciences Source (2013 to 2020>26/09/2020) ClinicalKey (2013 to 2020>26/09/2020) y Google Scholar (2013 to 2020>26/09/2020).

5.4. Estrategia de búsqueda

La búsqueda se realizó con una combinación de vocabulario estructurado y términos libres basados en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH). Los detalles de la estrategia de búsqueda se muestran en el **Anexo A**. Se incluyeron estudios escritos en inglés, español y portugués; disponibles en texto completo.

5.5. Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de estudios se determinó a partir de dos autores, quienes examinaron los títulos de las publicaciones de forma independiente y por duplicado a partir de los criterios de elegibilidad, luego, se accedió a la información en los resúmenes y de allí se decidió su inclusión.

En la segunda etapa de evaluación, se obtuvieron los artículos en texto completo y se evaluaron por los dos autores acordando por consenso la definitiva de inclusión. Las discrepancias fueron discutidas por los dos evaluadores, en caso de no alcanzarse el acuerdo, estos debían consultar y revisar el texto completo para determinar la inclusión o no del estudio. Para los textos completos excluidos se reportó la razón de esta decisión.

La extracción de datos se realizó por dos revisores de manera pareada e independiente; en la cual se obtuvieron las características de los estudios y los datos de los principales, los cuales fueron desglosados en la tabla de evidencia (**Tabla 1**).

Los datos extraídos, fueron los siguientes:

- Autor, año de publicación, país de origen
- Detalles de las características demográficas de los participantes incluidos
- Identificación de las manifestaciones bucales presentes
- Otras observaciones relevantes

5.6. Riesgo de sesgo en estudios individuales

El riesgo de sesgo se evaluó de acuerdo a los siguientes dominios: sesgo que surge del proceso de asignación al azar y sesgo debido a datos de resultado faltantes. El riesgo de sesgo se consideró en cada dominio como "bajo riesgo", "alto riesgo" o mostrando "No es muy claro". Cualquier desacuerdo entre los revisores independientes se resolvió mediante discusión.

6. RESULTADOS

6.1. Resultados de la búsqueda

La estrategia de búsqueda permitió identificar 147 artículos, de los cuales, se incluyeron 10 estudios en texto completo para la revisión sistemática donde evaluaban la presencia de manifestaciones bucales en pacientes pediátricos por tratamientos antineoplásicos. Se excluyeron los artículos que presentaran manifestaciones diferentes al cáncer o en su población, así como revisiones de literatura (**Figura 1**).

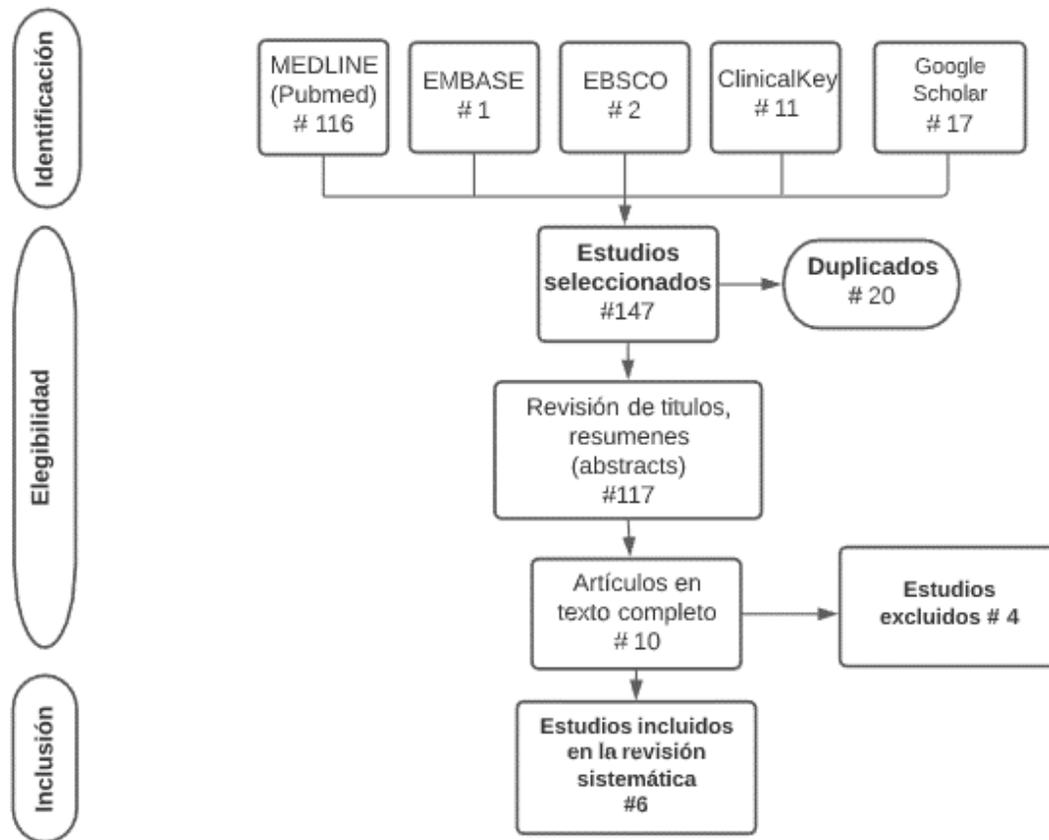


Figura 1. Flujograma de los estudios revisados

6.2. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron seis-(6) artículos, Ribeiro I (2017), Berger D (2017), Ribeiro I (2017), Araujo (2015), Osorio (2015) y Juárez (2018) en los cuales se detallan las manifestaciones orales que se presentaron en los pacientes pediátricos y que se encontraban bajo tratamiento de cualquier terapia antineoplásica (Tabla 1).

Con relación a los artículos incluidos en el presente trabajo, se pudo evidenciar que de todos los estudios las lesiones o manifestaciones bucales de mayor a menor frecuencia en los pacientes fueron: mucositis (5), xerostomía (3), , incapacidad para tragar o deglutir (2), cambios en lengua y encía (2), alteraciones en los labios (2), paladar (2), incapacidad para hablar (1), alteraciones en mucosa bucal (1), labial (1), yugal (1), neurotoxicidad (1), candidiasis (1), úlceras (1), herpes simples (1), gingivitis herpética (1), alteraciones en la orofaringe (1).

Los estudios que evidenciaron todas estas manifestaciones fueron de Latinoamérica y el tipo de cáncer más frecuente fue la leucemia linfocítica aguda.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos

Primer autor (Año)	País	Tipo de estudio	Características de la población de estudio	Metodología	Resultados
Ribeiro, 2017 (23)	Brasil	Observacional	42 pacientes de 0 – 19 años diagnosticados de leucemia linfocítica aguda.	Examen clínico por examinador calibrado e iluminación artificial	Incapacidad para hablar en un paciente en la 4ª semana debido a una mucositis oral grave. Cambios severos en la capacidad para tragar, así como en la mucosa bucal o el paladar, en la 1ª y 4ª semana. Alteraciones severas en la lengua desde las 1ª semana de seguimiento. Alteraciones severas en las

					encias en la sexta y décima semana. Alteraciones en los labios, en la saliva y en la mucosa labial
Berger, 2017 (45)	Brasil	Longitudinal	45 pacientes con diagnóstico de cáncer	Entrevista y un examen clínico antes o dentro de los 3 días posteriores al inicio de la quimioterapia	La prevalencia de mucositis aumentó considerablemente entre la primera y la segunda etapa del estudio. La prevalencia de xerostomía disminuyó considerablemente entre la primera y la segunda etapa. Reducción en el número de casos de xerostomía entre la primera y la segunda etapa
Ribeiro, 2017 (46)	Brasil	Observacional, prospectivo y cuantitativo	105 pacientes con diagnóstico primario de neoplasia maligna	Examen en consultorio odontológico realizado por un examinador único y previamente calibrado ($\kappa = 0.87$), utilizando la Guía de evaluación oral modificada	La función de deglución, se deterioró más en los pacientes con tumores sólidos (dificultad para deglutir) en comparación con aquellos con tumores hematológicos (imposibilidad para deglutir) en la décima semana. Cambios gingivales en pacientes con tumores sólidos (sangrado espontáneo) y hematológicos sangrado espontáneo y alteraciones moderada en encía) en la sexta semana.

Araujo, 2015 (47)	Brasil	Descriptivo de corte transversal	73 pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna	Examen intra-oral realizado en todos los participantes del estudio por un solo examinador con experiencia en Estomatología, y las características sociodemograficas tomado de las historias clínicas de cada paciente.	60,2% presentaron algún tipo de malestar bucal. 77,3% fueron diagnosticados con xerostomía y 22,7% presentó mucositis.
Osorio, 2015 (11)	Venezuela	Descriptivo prospectivo de corte trasversal	100 niños con diagnóstico de cáncer	Se entrenó acerca de las complicaciones bucales originadas por la quimioterapia y radioterapia, Se realizó un cuestionario a los representantes que acompañaban al niño, en el momento de la primera visita	A los 6 meses solo se reportaron datos del 10% de los niños estudiados. Candidiasis 60%, úlceras 60%, Herpes Simple 50%, mucositis 30%, xerostomía 10%, neurotoxicidad 10% y gingivitis herpética 10%.
Juárez, 2018 (48)	México	Descriptivo de corte transversal	103 pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda	Examen bucal con ayuda de espejos bucales. Se entrevistó a los padres de familia y/o cuidadores de los niños participantes para indagar sobre síntomas presentes. Los pacientes se clasificaron en grupos con y sin de tratamiento de quimioterapia.	Frecuencia de patologías en tejidos blandos fue mayor en el grupo bajo tratamiento. 42% de las alteraciones en la orofaringe, 35% en la mucosa yugal, 9% en paladar, 7% en lengua y 7% en labios. La frecuencia de mucositis fue del 71% en fase de inducción de quimioterapia con mayor severidad con dolor, solo tolerancia a líquidos y necesidad de alimentación parenteral, mientras que en los

					casos de leucemia linfocítica aguda sin tratamiento estuvo en eritema y sin molestia (34%).
--	--	--	--	--	---

6.3. Características de los estudios excluidos

Con respecto a los estudios excluidos, se excluyeron cuatro-(4) artículos por no cumplir con los criterios de selección, como se detallan las razones en la **(Tabla 2)**.

Al identificar los estudios que fueron excluidos en el presente trabajo, se pudo evidenciar que fueron excluidos debido a que los artículos eran revisiones de literatura o en su defecto las lesiones no fueron identificadas en el momento del tratamiento antineoplásico.

Tabla 2. Características de los estudios excluidos

Primer autor	Título	Tipo de estudio	Razón de exclusión
Morais, 2014 (49)	Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia	Revisión de literatura	Revisión de literatura
Parra, 2016 (50)	Condiciones de salud bucodental en niños menores de catorce años con leucemia linfoblástica aguda, antes del tratamiento de quimioterapia en el instituto del cáncer (SOLCA), Cuenca	Analítico	No se realizó intervención
Maroto, 2018 (3)	Patologías y manifestaciones bucodentales producidas por cáncer y tratamientos en niños	Revisión de literatura	Revisión de literatura
Quintero, 2020 (51)	Estomatotoxicidad en pacientes hematológicos sometidos a quimioterapia en el I.A.H.U.L.A.	Observacional	Población

6.4. Riesgo de sesgo en estudios individuales

A partir del análisis realizado de manera individual para evaluar la calidad los estudios seleccionados, se pudo reportar que presentaban riesgo de sesgo bajo como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Riesgo de sesgo en estudios individuales

Primer autor	Año	Sesgo por proceso de aleatorización	Sesgo por resultados faltantes	Sesgo general
Quimioterapia				
Ribeiro, (23)	2017	N/A	Bajo	Bajo
Berger, (45)	2017	N/A	Bajo	Bajo
Ribeiro, (46)	2017	N/A	Bajo	Bajo
Araujo, (47)	2015	N/A	Bajo	Bajo
Juárez, (48)	2018	N/A	Bajo	Bajo
Quimioterapia/Radioterapia				
Osorio, (10)	2020	N/A	Bajo	Bajo

N/A: No aplica

7. DISCUSIÓN

El presente trabajo, permitió evaluar las manifestaciones bucales que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos con tratamiento antineoplásico siendo la mucositis oral es una de las manifestaciones más comunes en el tratamiento de esta enfermedad, reportándose complicaciones como sensación de sequedad en la boca, quemazón, hormigueo en los labios, dolor y dificultad para hablar o deglutir.

Por tanto, el papel del odontopediatra en la atención a estos pacientes es fundamental en lo que se refiere al diagnóstico, tratamiento y prevención de las manifestaciones bucales ante la presencia de enfermedades como leucemia y sus efectos en el tratamiento. Así, mediante un tratamiento integral es fundamental la eliminación de estos factores para reducir el riesgo de toxicidades orales y la resultante disminución del riesgo de secuelas sistémicas mejorando la calidad de vida del paciente (52).

Casillas y cols., mencionan que las manifestaciones bucales que se desarrollan por la leucemia pueden provocar daño tisular y/o por acción citotóxica de los quimioterapéuticos, siendo las principales: infecciones bacterianas, virales y sangrados, petequias, hiperplasia gingival, candidiasis oral, GUNA, ulceraciones bucales, hemorragia gingival, mucositis, periodontitis, dificultando las funciones de deglución y fonación (53). Por su parte, al contrastar los hallazgos encontrados en esta revisión sistemática se pudo evidenciar la presencia de estas lesiones, así como alteraciones a nivel orofaríngeo, lengua, mucosa yugal y encías.

Así mismo, es importante destacar que los tratamientos antineoplásicos tienen la función bloquear esta proliferación de células anormales en el organismo, por lo que es frecuente observar daños a tejidos pues actúan sobre las células en la fase multiplicativa, siendo la quimioterapia la terapia que se utiliza para tratar aproximadamente el 70% de los pacientes con cáncer. De estos pacientes, el 40% desarrolla manifestaciones orales y este número aumenta a más del 90% en niños menores de 12 años (54).

Palomo-Colli, M y cols., evaluaron a 402 pacientes durante dos semanas después del inicio del tratamiento de quimioterapia mediante la escala de toxicidad oral de la OMS, donde se reportó que de los pacientes que presentaron mucositis, el 51% presentó eritema y presencia de úlcera menor a 1 cm, el 10% presentaba úlceras mayores a 3 cm y el 2% presentó necrosis y sangrado de lesiones y el 13% de los participantes no toleraba alimentos sólidos ni líquidos (55).

De igual forma, autores como Berger Velten D, et al., evaluaron los cambios en las lesiones bucales durante el seguimiento de niños y adolescentes en quimioterapia en 45 pacientes durante 1 mes después del inicio de la quimioterapia, en el cual se reportó un aumento en el número de casos de mucositis y una disminución en los casos de xerostomía después del inicio del tratamiento, y también se encontraron otras lesiones orales como herpes labial, candidiasis (45).

Por estos hallazgos, la guía clínica sobre el manejo dental de pacientes pediátricos que reciben quimioterapia, trasplantes de células hematopoyéticas y/o radioterapia de la Academia Americana de Odontología Pediátrica (AAPD) manifiesta la importancia de mantener una salud bucal óptima durante el tratamiento para manejar cualquier efecto secundario oral consecuencia de la terapia contra el cáncer, a través del refuerzo en la educación del paciente y de los padres (56).

Sin embargo, una importante limitación corresponde a que muchos de los estudios que se encontraron, se enfocaban en la prevención de las patologías o manifestaciones bucales y no en la identificación de las mismas. Aunado a lo anterior, muchas de las referencias consultadas se centraban en la detección de éstas lesiones en la población adulta y en la población de estudio. No obstante, pese a que para la realización de este trabajo se tomaron en cuenta todos los artículos publicados en los últimos 7 años, la evidencia consultada es muy limitada, por lo que se hace necesario la realización de más estudios de este tipo.

8. CONCLUSIONES

La evidencia consultada para la evaluación de manifestaciones bucales en pacientes pediátricos que se encuentran bajo tratamiento antineoplásico en esta revisión sistemática permitió abordar la presencia de patologías como mucositis, xerostomía e infecciones por candidiasis y herpes. De igual forma, se reportan alteraciones en la cavidad oral y principalmente en encía, mucosa yugal, lengua y labios, los cuales afectaron las funcionalidades de deglución y fonación de los pacientes intervenidos.

9. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar otras revisiones sistemáticas teniendo en consideración la evidencia disponible que permitan identificar las manifestaciones bucales en el pre-tratamiento, durante y post – tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos, lo cual contribuirá positivamente a la toma de decisiones clínicas en los pacientes, para la prevención y tratamiento respectivo de estas manifestaciones y más específicamente en aquellas patologías y alteraciones que se presentan durante esta enfermedad.

Además, se hace necesario implementar estas investigaciones a través del pregrado del programa de Odontología y postgrado de Odontopediatría de la Universidad de Cartagena por medio de la realización de estudios descriptivos y analíticos que permitan la identificación y seguimiento eficaz con resultados confiables en la práctica clínica, así como mejorar la calidad de vida de los pacientes en las diferentes fases de tratamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Campiño-Valderrama SM, Duque PA. Afrontamiento y adaptación de cuidadores de niños y niñas con cáncer. *Univ. Salud.* 2016;18(2):302-311. DOI: <http://dx.doi.org/10.22267/rus.161802.40>.
2. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *Anfamed.* 2017; 4(1): 7-161. DOI: <http://dx.doi.org/10.25184/anfamed2017.4.1.2>.
3. Maroto Hidalgo V, Veas García H, Ordoñez Balladares A, Loza Jarama D. Patologías y manifestaciones bucodentales producidas por cáncer y tratamientos en niños. *RECIMUNDO.* 2018; 2(3): 95-110. DOI: [10.26820/recimundo/2.\(3\).julio.2018](https://doi.org/10.26820/recimundo/2.(3).julio.2018).
4. Ramírez-Wurttemberger O. Información y Cáncer infantil. *Colombia Médica* [Internet]. 2016 [Citado 08 sep 2020]; 47(2): 74-75. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28346453002.pdf>
5. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, Frazier L. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(1):3-15. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe
6. República de Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Epidemiología y Demografía. Situación del cáncer en niños, niñas, adolescentes y jóvenes en Colombia. Bogotá; 2015.
7. Vizcaíno M, Lopera JE, Martínez L, De los Reyes I, Linares A. Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia linfocítica aguda en niños, niñas y adolescentes. *Rev Colomb Cancerol* [Internet]. 2015 [citado 08 sep 2020]; 20 (1): 37-39. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152016000100004&lng=en .

8. Kermani F, Orooji A, Sheikhtaheri A. Teleoncology for children with cancer: A scoping review on applications and outcomes. *Int J Med Inform.* 2020; 139:104118. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104118
9. de Arruda JAA, Silva LVO, Kato CNAO, et al. A multicenter study of malignant oral and maxillofacial lesions in children and adolescents. *Oral Oncol.* 2017; 75:39-45. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.10.016
10. Osorio A, Bermúdez S, Lambertini A, Guerra ME. Experiencia en educación, prevención y control de complicaciones orales de niños con cáncer. *Odontol Pediatr.* 2015; 14(1): 6 – 18.
11. Tejada-García A. Prevalencia de lesiones bucales en tejido blando encontradas en la Clínica de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes. Periodo 2015-2018. *Revista ADM* 2020; 77 (1): 11-16
12. Rubinstein EB, Miller WL, Hudson SV, et al. Cancer Survivorship Care in Advanced Primary Care Practices: A Qualitative Study of Challenges and Opportunities. *JAMA Intern Med.* 2017;177(12):1726-1732. doi:10.1001/jamainternmed.2017.4747
13. American Academy of Pediatric Dentistry. Guideline on Adolescent Oral Health Care. *Pediatr Dent* 2010; 32 (6): 119-26.
14. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103. doi:10.3322/caac.21219
15. Madhusoodhan PP, Carroll WL, Bhatla T. Progress and Prospects in Pediatric Leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016;46(7):229-241. doi:10.1016/j.cppeds.2016.04.003
16. Yazdian-Robati R, Arab A, Ramezani M, Abnous K, Taghdisi SM. Application of aptamers in treatment and diagnosis of leukemia. *Int J Pharm.* 2017;529(1-2):44-54. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.058

17. Hooke MC, Linder LA. Symptoms in Children Receiving Treatment for Cancer-Part I: Fatigue, Sleep Disturbance, and Nausea/Vomiting. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2019;36(4):244-261. doi:10.1177/1043454219849576
18. Linder LA, Hooke MC. Symptoms in Children Receiving Treatment for Cancer-Part II: Pain, Sadness, and Symptom Clusters. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2019;36(4):262-279. doi:10.1177/1043454219849578
19. Linder LA, Wawrzynski SE. Staff Perceptions of symptoms, approaches to assessment, and challenges to assessment among children with Cancer. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2018;35(5):332-341. doi:10.1177/1043454218767888
20. Loeffen EAH, Knops RRG, Boerhof J, et al. Treatment-related mortality in children with cancer: Prevalence and risk factors. *Eur J Cancer.* 2019; 121:113-122. doi: 10.1016/j.ejca.2019.08.008
21. Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2004;21(1):33-39. doi:10.1177/1043454203259947
22. Turner L, Mupparapu M, Akintoye SO. Review of the complications associated with treatment of oropharyngeal cancer: a guide for the dental practitioner. *Quintessence Int.* 2013;44(3):267-279. doi:10.3290/j.qi. a29050
23. Ribeiro ILA, Limeira RRT, Dias de Castro R, Ferreti Bonan PR, Valença AMG. Oral Mucositis in pediatric patients in treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(12):1468. doi:10.3390/ijerph14121468
24. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013;21(1):327-332. doi:10.1007/s00520-012-1562-0

25. Sung L, Robinson P, Treister N, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;7(1):7-16. doi:10.1136/bmjspcare-2014-000804
26. Singh R, Sharma S, Kaur S, Medhi B, Trehan A, Bijarania SK. Effectiveness of Topical Application of Honey on Oral Mucosa of Children for the Management of Oral Mucositis Associated with Chemotherapy. *Indian J Pediatr*. 2019;86(3):224-228. doi:10.1007/s12098-018-2733-x
27. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis*. 2011;17(6):550-559. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01788.x
28. Nemes J, Jenei Á, Márton I. A gyermekkori malignus kórképek kemoterápiájának leggyakoribb mellékhatása, az oralis mucositis. Irodalmi áttekintés. *Orv Hetil*. 2018;159(13):495-502. doi:10.1556/650.2018.31011
29. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006;72(5):704-708. doi:10.1016/s1808-8694(15)31029-6
30. Carneiro-Neto JN, de-Menezes JD, Moura LB, Massucato EM, de-Andrade CR. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(1): e15-e23.
31. Mathur VP, Dhillon JK, Kalra G. Oral health in children with leukemia. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(1):12-18. doi:10.4103/0973-1075.97343
32. Hurtado DC, Estrada JH. Complicaciones orales en pacientes sometidos a radioterapia: revisión de literatura. *Univ Odontol*. 2012; 31(67): 111-129.

33. Brody S, Omer O, McLoughlin J, Stassen L. The dentist's role within the multi-disciplinary team maintaining quality of life for oral cancer patients in light of recent advances in radiotherapy. *J Ir Dent Assoc.* 2013;59(3):137-146.
34. Michelet M. Caries and periodontal disease in cancer survivors. *Evid Based Dent.* 2012;13(3):70-73. doi: 10.1038/sj.ebd.6400870
35. Ammajan RR, Joseph R, Rajeev R, Choudhary K, Vidhyadharan K. Assessment of periodontal changes in patients undergoing radiotherapy for head and neck malignancy: a hospital-based study. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(4):630-637. doi:10.4103/0973-1482.126461
36. Khaw A, Logan R, Keefe D, Bartold M. Radiation-induced oral mucositis and periodontitis - proposal for an inter-relationship. *Oral Dis.* 2014;20(3): e7-e18. doi:10.1111/odi.12199
37. Ponticelli E, Clari M, Frigerio S, et al. Dysgeusia and health-related quality of life of cancer patients receiving chemotherapy: A cross-sectional study. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(2):10.1111/ecc.12633. doi:10.1111/ecc.12633
38. Barboza-Blanco, Gary. Abordaje de las complicaciones orales del paciente oncológico sometido a quimio-radioterapia: un reto para la odontología actual. *Rev Cient Odontol [Internet].* 2016 [citado 12 sep 2020]; 11 (2) Disponible en: <http://revistaodontologica.colegiodontistas.org/index.php/revista/article/view/319/438>
39. Irune E, Dwivedi RC, Nutting CM, Harrington KJ. Treatment-related dysgeusia in head and neck cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(9):1106-1117. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.06.011
40. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(6):400-422. doi:10.3322/caac.21157

- 41.** Pereira IF, Firmino RT, Meira HC, Vasconcelos BC, Noronha VR, Santos VR. Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years' retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(6): e633-e638. doi:10.4317/medoral.22310
- 42.** Sultan A, Hanna GJ, Margalit DN, et al. The use of hyperbaric oxygen for the prevention and management of osteoradionecrosis of the jaw: A Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center multidisciplinary guideline. *Oncologist*. 2017;22(3):343-350. doi:10.1634/theoncologist.2016-0298
- 43.** Rivas-Urbina S, Flores-Barrantes L, Wachtel A. Complicaciones orales en niños post-terapia antineoplásica. *ALOP* [Internet]. 2011 [citado 12 sep 2020]; 1(1). Disponible en: <https://www.revistaodontopediatria.org/ediciones/2011/1/art-16/>
- 44.** Berger Velten D, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health*. 2016;16(1):107. doi: 10.1186/s12903-016-0300-2.
- 45.** Ribeiro ILA, Silva SM, Limeira RRT, Bonan PRF, Valença AMG, Lima Neto EA, et al. Differences between the oral changes presented by patients with solid and hematologic tumors during the chemotherapeutic treatment. *J Appl Oral Sci*. 2019;28: e20190020. doi: 10.1590/1678-7757-2019-0020.
- 46.** Araujo TL, Vitorino RM, Mesquita LK, Lima AK, Amaral RC, Fonseca-Silva T. Manifestaciones orales en pacientes sometidos a quimioterapia. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2015 [citado 27 Sep 2020];52(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.revestomatologia.sld.cu/index.php/est/article/view/832>

47. Juárez A, Solano M, Fragoso R, Murrieta F. Alteraciones bucodentales en niños con leucemia linfoblástica aguda bajo tratamiento con quimioterapia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(2):132-5
48. Morais EF, Lira JA, Macedo RA, Santos KS, Elias CT, Morais M de L. Oral manifestations resulting from chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1):78-85. doi: 10.5935/1808-8694.20140015.
49. Parra-Coronel J, Alvarado-Moreno M, Monsalve-Toral P, Montesinos-Parra G. Condiciones de salud bucodental en niños menores de catorce años con leucemia linfoblástica aguda, antes del tratamiento de quimioterapia en el Instituto del Cáncer (SOLCA), Cuenca. *Rev. odontol. Univ. Cid. São Paulo.* 2016;28(3):194-203.
50. Quintero R., Moreno E., Solorzano, E. Estomatotoxicidad en pacientes hematooncológicos sometidos a quimioterapia en el IAHULA. *Acta Bioclínica.* 2020; 10(20): 6-24
51. Ávila-Sánchez C, Purizaca-Bazán J, Félix-Bermúdez G, Ellis-Irigoyen, M. A., de Lourdes Vega-Vega M, Escamilla-Asiaín G. Impacto de un protocolo de prevención y atención de mucositis oral en pacientes con diagnóstico oncológico pediátrico. *Gac Mex Oncol.* 2017;16(2):100-106 doi: [10.24875/GAMO.17000049](https://doi.org/10.24875/GAMO.17000049)
52. Acosta Galeano MF, Jacquett Toledo NL. Importancia del odontólogo dentro del plantel multidisciplinario de oncología. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2017; 15(3): 93-98
53. Casillas M, Romano A, Alonso C. Rehabilitación oral de paciente con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Tamé [Internet].* 2017 [citado 27 Sep 2020]; 6 (17):634-636. Disponible en: http://www.uan.edu.mx/d/a/publicaciones/revista_tame/numero_17/Tam1717-11c.pdf

54. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016; 273:2285-93.
55. Palomo-Colli M, Soltero-Becerril D, Villegas E, Cicero-Oneto C, Gaytán-Morales J, Castorena-Villa I, cols. Mucositis oral en niños con cáncer y su relación con limitación de actividades. *Gac Mex Oncol.* 2018; 17: 87-92 doi: 10.24875/j.gamo.M18000137
56. American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD). Guideline on Dental Management of Pediatric Patients Receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation, and-or Radiation Therapy. 2016-2017.

ANEXOS

Anexo A. Estrategia de búsqueda

Bases de datos	Estrategia de Búsqueda	Resultados
	“oral manifestations AND children AND drug therapy”	<u>664</u> #54
MEDLINE (Pubmed)	“oral manifestations AND children AND radiotherapy”	<u>27</u> #3
	“mouth AND children AND antineoplastic agents”	<u>650</u> #59
	“oral manifestations AND children AND drug therapy”	<u>2</u> #1
EMBASE	“oral manifestations AND children AND radiotherapy”	<u>0</u>
	“mouth AND children AND antineoplastic agents”	<u>0</u>
EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source	oral manifestations AND children AND drug therapy”	<u>5</u> #1
	“oral manifestations AND children AND radiotherapy”	<u>2</u> #1
	“mouth AND children AND antineoplastic agents”	<u>0</u>
	“oral manifestations AND children AND chemotherapy”	<u>44</u> #5
ClinicalKey	“oral manifestations AND children AND radiotherapy”	<u>11</u> #6
	“mouth AND children AND antineoplastic agents”	<u>0</u>
Google Scholar	“manifestaciones bucales AND niños AND quimioterapia”	<u>144</u> #7
	“manifestaciones bucales AND niños AND radioterapia”	<u>138</u> #10