

## Mucositis oral inducida por metotrexate en pacientes pediátricos con leucemia

*Olga Zambrano<sup>1\*</sup> y Ninoska Viera<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Área de Clínica y Patología. <sup>2</sup> Área de Biología Oral.*

*Instituto de Investigaciones de la Facultad de Odontología,  
Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.*

### Resumen

**Introducción:** El metotrexate, principal agente citostático en la terapia de niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), es considerado un agente estomatotóxico. **Objetivo:** Describir la aparición de mucositis oral inducida por 2 g/m<sup>2</sup> de metotrexate en pacientes pediátricos con LLA. **Métodos:** Utilizando el índice de mucositis oral de la Organización Mundial de la Salud, se evaluaron 16 pacientes con LLA entre 4 y 14 años de edad, desde el primero al séptimo día de administrado el metotrexate. **Resultados:** Un total de 62.5% de los pacientes desarrolló mucositis grados I y II. En el 75% de los casos, las lesiones eritematosas y ulcerosas aparecieron entre el segundo y tercer día. Los sitios de inicio de mayor frecuencia correspondieron a la lengua y a la mucosa de carrillo. Ningún paciente refirió dolor bucal y dificultades en la alimentación. La aparición de mucositis no mostró diferencias significativas según grupos de edades ni fases de tratamiento. **Conclusiones:** En este estudio, la mucositis oral inducida por 2 g/m<sup>2</sup> de metotrexate, apareció con mayor frecuencia entre el segundo y tercer día, en ausencia de síntomas. Un examen bucal durante este momento permitirá el inicio de una terapia que pudiera reducir la duración y evolución de la mucositis oral.

**Palabras clave:** Metotrexate, mucositis oral, leucemia linfoblástica aguda.

\* Autor de correspondencia: Calle 65 esq. av.19 Edif. Ciencia y Salud 3er piso. Código postal 4002. Teléfono: 0261-7597346, Fax: 0261-7597347. ozambrano001@cantv.net

Recibido: 14-10-03 / Aceptado: 12-12-03

## *Oral Mucositis Induced by Methotrexate in Children Suffering from Leukemia*

### **Abstract**

**Introduction:** Methotrexate, main citostatic agents used in the therapy of children suffering Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), is a stomatotoxic agent. **Objective:** To describe the appearing of oral mucositis induced by 2 g/m<sup>2</sup> of methotrexate in pediatric patients suffering from leukemia. **Methods:** the World Health Organization mucositis index was used to evaluate 16 patients suffering from ALL. The patients had an age range of 4 -14 years, and were clinically examined from the first to the seventh day after having began the methotrexate treatment. **Results:** A total of 62.5% patients developed grade I and II mucositis. In 75% of the cases, clinical signs appeared between the second and third day, showing erythematous and ulcerous lesions. The places where the ulcers appeared most frequently were the tongue and the cheek mucous. None of the patients claimed any neither oral feeding nor difficulties. No significative differences of mucositis prevalence was found between age groups or treatment phases. **Conclusions:** In this study, the oral mucositis induced by 2 g/m<sup>2</sup> methotrexate clinical appeared most frequently between the second and third day without symptoms. An oral clinical evaluation at this moment enables an early therapy that reduces the duration and evolution of oral mucositis.

**Key words:** Methotrexate , oral mucositis, Acute Lymphoblastic Leukemia.

### **Introducción**

La mucositis oral en los pacientes con cáncer, es una complicación que en ocasiones hace necesario prolongar, reducir o detener la administración de la quimioterapia, disminuye la calidad de vida de los pacientes o prolonga el tiempo de hospitalización<sup>1-2</sup>. Sonis y col.<sup>3</sup> consideran que la mucositis se desarrolla y resuelve en cuatro fases: una fase inicial inflamatoria vascular, una fase epitelial o eritematosa, una fase ulcerativa o bacteriológica y una fase curativa. La fase inflamatoria vascular caracterizada por la liberación de citoci-

nas proinflamatorias no se evidencia clínicamente; la forma eritematosa aparece frecuentemente entre el quinto y séptimo día después de la exposición, sin embargo, se ha evidenciado que puede aparecer al tercer día. La progresión a mucositis ulcerativa generalmente ocurre dentro de los siete días después de iniciada la terapia, y continúa entre 1 y 2 semanas antes de su regresión. Los sitios susceptibles de ubicación de estas lesiones corresponden a zonas no queratinizadas<sup>4-5</sup>.

La mucositis oral es una complicación cuya prevalencia, incidencia y severidad varían según la edad, dosis o tipo de agente citostático entre otros. Sonis y col.<sup>3</sup> señalan que los pacientes pediátricos son tres veces más afectados que los adultos. McGuire y col.<sup>5</sup>, reportaron un 89% de mucositis en pacientes que recibieron quimioterapia. Pico y col.<sup>1</sup>, evidenciaron que aproximadamente 40% de la muestra desarrolló mucositis en algún grado; en ese mismo estudio, pacientes bajo protocolos de alto riesgo presentaron una frecuencia de mucositis por encima del 60%. En el estudio de Raber y col.<sup>6</sup>, los resultados arrojaron que el 31% de los pacientes presentó 87 episodios de mucositis; 17% presentó un solo episodio de mucositis, y 14% presentó más de 8 episodios. En el 11% de los pacientes se encontró mucositis grado 1, 17% grado 2 y el 4% grado 3. Karthaus y col.<sup>7</sup>, evidenciaron que el 50% de los pacientes que recibió dosis altas de metotrexate desarrollo mucositis.

El metotrexate es uno de los medicamentos citotóxicos frecuentemente utilizados en el tratamiento del cáncer infantil; al igual que casi todos los anti-metabolitos, muestra selectividad parcial por células tumorales y toxicidad contra células normales de rápida proliferación, como ocurre con las células del tracto gastrointestinal<sup>8-9</sup>.

El riesgo tóxico del metotrexate ha sido medido utilizando varios protocolos terapéuticos, considerándose dosis altas, la administración de 5 a 7 g/m<sup>2</sup> <sup>9-10</sup>. La Unidad de Oncología Pediátrica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM), para el tratamiento de LLA de mediano y alto riesgo se rige por un protocolo que considera la administración de 2 g/m<sup>2</sup> de metotrexate como dosis altas y 30 mg/m<sup>2</sup> como dosis bajas. Este protocolo, incluye 9 sesiones de altas dosis de metotrexate, distribuidas dos dosis en la fase de consolidación, día 44, y día 51; y 7 dosis en la fase de mantenimiento, semanas 6, 14, 22, 30, 38, 46 y 54.

Finalmente, considerando que el diagnóstico temprano de las lesiones orales, permite el inicio oportuno de terapias que disminuyen la duración y evolución de esta complicación y la necesidad de obtener información que nos permitiera evaluar medidas profilácticas y terapéuticas para la mucositis oral, realizamos este estudio con el propósito de describir la aparición de mucositis oral en pacientes pediátricos con LLA que reciben 2 g/m<sup>2</sup> de metotrexate como parte de su protocolo de quimioterapia.

## **Materiales y Métodos**

### **Pacientes**

Se seleccionaron 16 pacientes que asistieron a la Unidad de Oncología Pediátrica del Servicio Autónomo Hospital Universitario de Maracaibo (SAHUM), Venezuela, durante un periodo de un año (mayo 2001- mayo 2002). La muestra quedó conformada por pacientes en edades comprendidas entre 4 y 14 años, con una media de  $7.87 \pm 3.61$ , de los cuales 9 eran del sexo masculino y 7 eran del sexo femenino. Como criterios de inclusión se consideraron: 1. Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de mediano y alto riesgo, según los criterios clínicos y morfológicos de la French-American-British (FAB) Cooperative Group, y criterios inmuno-histoquímicos. 2. Indicación de  $2 \text{ g/m}^2$  de metotrexate como parte de su terapia antineoplásica según el protocolo de tratamiento Total XIII del St. Jude Children's Research Hospital. Como criterios de exclusión se consideraron 1. Caries activas; 2. Exodoncias indicadas; 3. Superficies dentales irritantes y 4. Lesiones orales en tejidos blandos al inicio de la administración del metotrexate. Cada uno de los padres o representantes de los pacientes firmó un informe de consentimiento, luego de explicarles el propósito del estudio de acuerdo con la declaración de Helsinki; adicionalmente este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del SAHUM.

### **Evaluación clínica**

A todos los individuos seleccionados se les realizó un examen médico odontológico y se registró en una historia clínica. Además todos los pacientes y representantes recibieron instrucciones de higiene oral. Para el registro de mucositis oral se utilizó el índice de la Organización Mundial de la Salud Bucal. Los pacientes hospitalizados fueron examinados diariamente y los ambulatorios una vez por semana cuando asistían a la consulta de la Unidad de Oncología Pediátrica del SAHUM, desde el primero hasta el séptimo día de iniciada la administración del metotrexate. La evaluación clínica fue realizada con los pacientes acostados, utilizando una lámpara frontal de luz halógena y un espejo bucal plano para detectar el tipo y ubicación de las lesiones. La evaluación fue realizada por dos examinadores entrenados y calibrados con una confiabilidad intraexaminador coeficiente de kappa = 0.89 y 0.95 e interexaminador coeficiente de kappa = 0.90.

### **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizaron métodos de estadística descriptiva; la asociación entre la aparición de mucositis oral con grupos de edades y fases de tratamiento se determinó utilizando el test exacto de Fisher, considerando diferencias estadísticamente significativa los valores de  $p < 0.05$ .

## Resultados

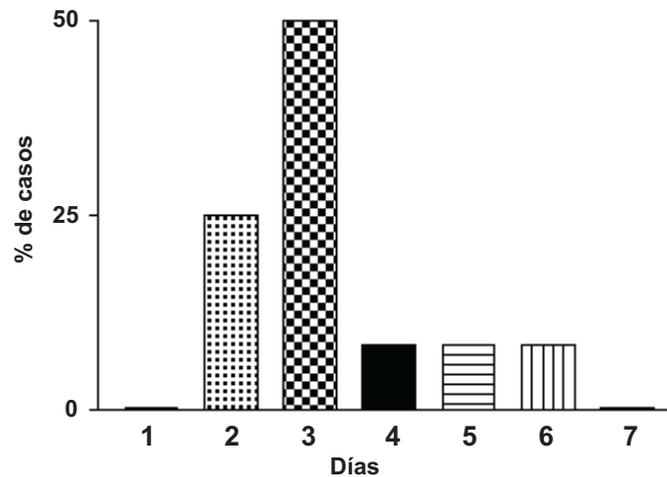
Cada paciente recibió entre una y tres dosis de metotrexate; para un total de 30 dosis evaluadas. En este estudio, de los 16 niños que recibieron 2 g/m<sup>2</sup> de metotrexate, 10 (62.5%) desarrollaron mucositis, 8 presentaron un episodio y 2 (12.5%) más de uno. De los 12 casos de mucositis, el 66.6% correspondió al grado I y el 33.4% al grado II.

En cuanto a la aparición de mucositis según edades (Tabla 1) no se observó asociación significativa entre los grupos de edades 4 a 6 años y 10 a 14 años (Test exacto de Fisher).

La aparición de los signos clínicos de la mucositis oral comenzó a evidenciarse entre el segundo y sexto día, un 75% de los casos ocurrió entre el segundo y tercer día (Figura 1). Con relación al sitio de las lesiones en el diagnóstico inicial (Figura 2), se presentaron lesiones simultáneas en uno, dos y hasta tres sitios de la cavidad bucal; sin embargo, de los 12 episodios el 75% se inició en un solo sitio. La lengua seguida de la mucosa de carrillo fueron los

**Tabla 1.** Mucositis oral según grupos de edades.

| Edad (años) | Presencia |    | Ausencia |    | Total |     |
|-------------|-----------|----|----------|----|-------|-----|
|             | n         | %  | n        | %  | n     | %   |
| 4-6         | 6         | 38 | 3        | 19 | 9     | 56  |
| 10-14       | 4         | 25 | 3        | 19 | 7     | 44  |
| Total       | 10        | 63 | 6        | 38 | 16    | 100 |



**Figura 1.** Mucositis oral según día de aparición de signos clínicos.

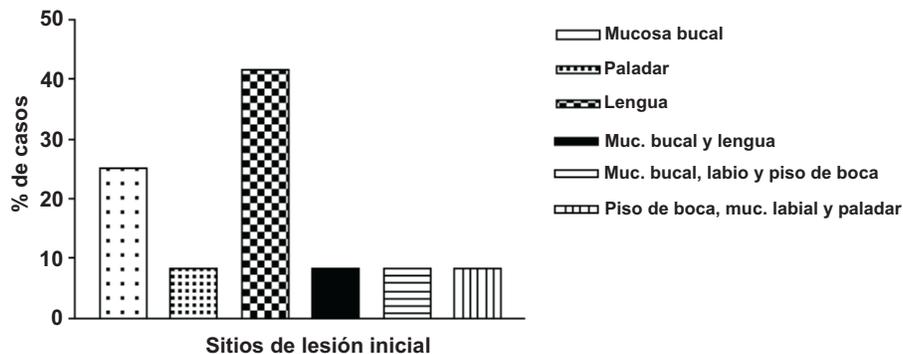


Figura 2. Mucositis oral según sitio de lesión.

sitios de mayor frecuencia. Los signos clínicos iniciales de la mucositis en la mayoría de los casos se evidenciaron con lesiones eritematosas, no obstante las úlceras también estuvieron presente (Figura 3).

En relación con las fases de consolidación y mantenimiento de la quimioterapia (Tabla 2), en este estudio, la aparición de mucositis oral no mostró diferencias significativas (Test exacto de Fisher).

Finalmente, ningún paciente refirió dolor bucal o imposibilidad para hablar o ingerir alimentos en el momento del diagnóstico inicial.

### Discusión

En este estudio, más del 60% de los pacientes mostró evidencia clínica de mucositis oral grados I y II. Nuestros resultados son coincidentes con los de Sonis y col.<sup>2</sup> quienes refieren una alta prevalencia de mucositis en pacien-

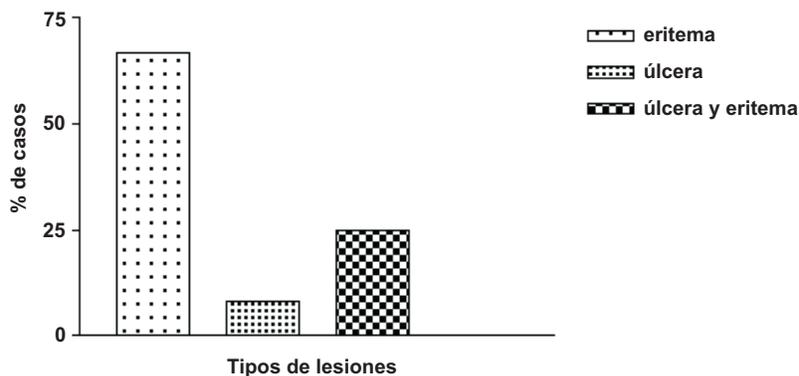


Figura 3. Mucositis oral según tipo de lesiones.

**Tabla 2.** Mucositis oral según fases de quimioterapia.

| Quimioterapia<br>(Fases) | Presencia |    | Ausencia |    | Total |     |
|--------------------------|-----------|----|----------|----|-------|-----|
|                          | n         | %  | n        | %  | n     | %   |
| Mantenimiento            | 10        | 33 | 15       | 50 | 25    | 83  |
| Consolidación            | 2         | 7  | 3        | 10 | 5     | 17  |
| Total                    | 12        | 40 | 18       | 60 | 30    | 100 |

tes pediátricos incluso tres veces más afectados que los adultos. No obstante, al clasificar a los niños en dos grupos de edades 4 a 6 años y 10 a 14 años no se encontró diferencias significativas.

Las lesiones eritematosas prevalecieron coincidiendo con las fases descritas por Sonis y col.<sup>3</sup>; no obstante, en el momento del diagnóstico inicial también detectamos casos de mucositis con lesiones ulcerativas, estos hallazgos parecen señalar que la fase epitelial descrita por Sonis y col.<sup>3</sup> como lesiones eritematosas es de corta duración y los pacientes pasan rápidamente, a veces de manera inadvertida, a la siguiente fase ulcerativa o bacteriológica evidenciada clínicamente con la presencia de lesiones ulcerosas. A esto se agrega que pese a haber encontrado casos de mucositis en fase ulcerativa, ningún paciente refirió dolor al momento del diagnóstico inicial.

Con respecto a la aparición de las lesiones, el tercer día fue evidenciado como el más crítico. En la investigación realizada por McGuire y col.<sup>5</sup>, la mucositis se inició luego de 3 días de administrado el medicamento, sin embargo, en nuestro estudio la aparición de mucositis ocurrió a partir del 2do. hasta el sexto día inclusive. La mucosa no queratinizada fue la más afectada al igual que lo señalado por Giner y col.<sup>2</sup>

La proporción de casos de mucositis según fase de tratamiento no mostró deferencia significativa. Estos hallazgos difieren de lo reportado por Aquerreta y col.<sup>10</sup> quienes señalan que la fase de inducción y consolidación son las fases de mayor riesgo de complicaciones orales. En nuestro estudio sólo evaluamos la fase de consolidación y mantenimiento, correspondiendo el 83% de las evaluaciones a esta última fase; es probable que esta disparidad en la distribución de los grupos de estudio influya en las divergencias con lo señalado por Aquerreta y col.<sup>10</sup>

En conclusión, los resultados de este estudio señalan que la mucositis oral inducida por 2 g/m<sup>2</sup> de metotrexate, aparece con mayor frecuencia entre el segundo y tercer día, en ausencia de síntomas con lesiones eritematosas y ulcerosas; sin diferencias entre grupos de edades pediátricas y fases de quimioterapia.

Los hallazgos de este estudio enfatizan la necesidad de realizar durante el tercer día de administración del metotrexate un examen clínico bucal para

el diagnóstico temprano de complicaciones orales que permita el inicio de una terapia que pudiera reducir la duración y evolución de la mucositis oral. Además se recomienda realizar determinaciones inmunológicas para detectar la fase inflamatoria/vascular de la mucositis que es imperceptible desde el punto de vista clínico.

## **Agradecimiento**

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico CONDES, de la Universidad del Zulia, por su aporte financiero en la realización de esta investigación.

## **Referencias**

1. Pico JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting: *Oncologist* 1998; 3(6):446-451.
2. P. Giner P, Cajaraville G, Alonso P, Sotoca J M. Mucositis *European Journal of Clinical Pharmacy* 2000; 2:203-5.
3. Sonis ST, Eilers IP, Eptein JB, LeVage FO, Leggett WH, Mulagha MT, Peterson DE, Rose AH, Schubert MN, Spihkernet FK, Wittes IP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis study group. *Cancer*. 1999; 85 (10): 2103-13.
4. National Cancer Institute: Oral Complications of chemotherapy and head/neck radiation Disponible online: <http://www.cancer.gov.htm>. Date last modified 09/2002.
5. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs forum*. 1993; 20(10): 1493-502.
6. Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M, de Koning B, Zwinderman AH, Osanto S. Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer* 2000; 8(5): 366-71.
7. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo and radiotherapy induced oral mucositis-are there new strategies? *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24 (10): 1095-98.
8. Albertioni F, Rask C, Bentzen S, Schroeder H, Peterson C. Clinical and Pharmacokinetic risk factor for high-dose methotrexate-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia. A logistic regression analysis. *Acta Oncol*. 1998; 37(3). 277-84.
9. Dutcher J, Novik Y, Boyle. 20 Th-Century Advances in Drug Therapy in Oncology-Part 1 *Clinical Pharmacology* 2000; 40: 1007-24.
10. Aquerreta I, Aldaz A, Giraldez J, Sierrasesumaga L. Pharmacodynamics of high-dose methotrexate in pediatric patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9): 1344-50.