



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MÉDICINA

CVU: 2030145

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ESTOMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO:

Evolución de pacientes pediátricos oncohematológicos con
mucositis oral tratados con *Lactobacillus reuteri* como
coadyuvante.

PRESENTA

C. D Aldo Alejandro Mota Romero

ASESOR EXPERTO

E.E.P. Noé Gerardo Hernández Trejo

ASESOR EXPERTO:

Q.F.B Virginia Lora Téllez

ASESOR METODOLOGICO

M.C. Froylán Eduardo Hernández Lara González



Puebla, Pue. Noviembre 2023

ÍNDICE

Antecedentes generales.....	1
Antecedentes específicos.....	10
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Objetivo general.....	20
Objetivos específicos.....	20
Hipótesis.....	21
Materiales y métodos.....	22
Tipo y diseño de estudio.....	22
Población.....	22
Muestra.....	23
Unidad de análisis	22
Criterios de selección	22
Tabla de variables.....	23
Diagrama de estrategia de trabajo.....	27
Ubicación espacio temporal del estudio.....	28
Técnicas y procedimientos.....	28
Recolección de información.....	30
Análisis de la información.....	30
Aspectos éticos.....	31
Aspectos financieros.....	31
Conflicto de interés.....	31
Cronograma de actividades.....	32
Resultados.....	33
Discusión.....	48
Conclusiones.....	52

Bibliografía	54
Anexos.....	56

ANTECEDENTES GENERALES

Mucositis

El cáncer es un conjunto de distintas patologías de tipo multicausal con diferentes manifestaciones, pronóstico y tratamiento. Actualmente supone uno de los problemas más graves de salud de la población a nivel mundial. El proceso patológico del cáncer comienza cuando hay una proliferación celular anómala a causa de una mutación en el ADN, evadiendo las señales reguladoras de la división celular. Este patrón de crecimiento celular descontrolado que no obedece a ninguna necesidad fisiológica, se denomina neoplasia maligna y entre sus características destacan: impedir la diferenciación celular debido a una alteración de las proteínas de las membranas celulares cancerígenas; evitan la muerte celular programada (apoptosis); la capacidad de diseminarse o transferirse de un órgano a otra zona del cuerpo por invasión o metástasis; formar nuevos vasos sanguíneos con el objetivo de obtener nutrientes y oxígeno, además de utilizar esta red vascular para entrar en el torrente circulatorio y viajar a sitios distantes . Los principales factores de riesgo implicados en la aparición del cáncer son: los virus y bacterias; agentes físicos; agentes químicos; factores genéticos y familiares; la dieta y obesidad; factores hormonales exógenos, endógenos; la inmunosupresión ante trasplantes de órganos y las enfermedades autoinmunitarias. Entre los recursos terapéuticos más utilizados para destruir o extirpar tumores, se manejan diversas modalidades de tratamiento tales como la cirugía, radioterapia, quimioterapia, trasplante de médula ósea o las nuevas terapias biológicas, dependiendo del tipo de lesión y su estadificación.

La mucositis es la reacción secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia que se caracteriza por la presencia de áreas eritematosas y lesiones ulcerativas en la mucosa oral, ocasionando dolor y limitaciones en la alimentación, siendo esta uno de los efectos secundarios más comunes dentro del tratamiento oncológico. Alrededor del 40% de los pacientes bajo tratamiento de quimioterapia desarrollan mucositis, esto dependiendo del tipo de agente quimioterapéutico empleado. En

pacientes con tratamiento de radioterapia en la región de cabeza y cuello más del 90% puede presentar esta patología.^{1,2}

La mucositis oral es una de las complicaciones más graves y frecuentes que ocurre por el efecto de la radioterapia y la quimioterapia. La cavidad bucal es la primera zona afectada, ya que las células de su mucosa tienen una alta tasa de proliferación celular, es decir, se renuevan cada 7-14 días, en un proceso de replicación de ADN. La mucositis oral es un proceso inflamatorio de las membranas mucosas que revisten la cavidad oral debido a los efectos de la radiación y los agentes antineoplásicos que alteran el proceso de mitosis de esas células, disminuyendo la habilidad de regeneración del epitelio basal, provocando una atrofia de la mucosa, dañando el colágeno y dando lugar a ulceraciones. Las áreas más afectadas de la cavidad bucal, son las superficies no queratinizadas: mucosa bucal y labial, paladar blando y la lengua. Los factores de riesgo específicos de la quimioterapia que favorecen el desarrollo de mucositis oral, están claramente determinados por la toxicidad de los agentes antineoplásicos, entre los que destacan los antibióticos antitumorales, agentes alquilantes y antimetabolitos; así como su forma de administración y periodicidad. La incidencia relacionada con este tipo de tratamiento es de aproximadamente un 40%-70% y puede ascender a un 90% si los agentes antineoplásicos utilizados son el 5-fluorouracilo (5-FU) o el cisplatino.

La mucositis oral ocurre como consecuencia de dos mecanismos principales: la toxicidad directa debido al tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia y la mielosupresión causada por ambas terapias. Aparece de 7 a 14 días después del inicio del tratamiento con quimioterapia y a las 2 o 3 semanas de iniciar la radioterapia. El proceso fisiopatológico de la MO se divide en 4 fases: inflamatoria-vascular, epitelial, ulcerativa y de cicatrización. Durante la primera fase inflamatoria-vascular, se liberan citoquinas pro-inflamatorias que causan una lesión tisular. En la siguiente fase, la epitelial, se inhibe la división de las células del epitelio basal, lo que lleva a una reducción de la capacidad de renovación de tejido. Más tarde, ocurre una rotura del epitelio formándose exudado fibroso que favorece la aparición de pseudomembranas y úlceras proclives a la colonización de bacterias, siendo la fase

que más se agudiza en aquellos pacientes con mielosupresión. Y por último, la fase de cicatrización, cuya duración depende de la extensión de las lesiones y su profundidad, está caracterizada por la proliferación de las células epiteliales y el restablecimiento inmunológico del paciente. ²

La afección puede verse exacerbada por factores locales, como traumatismos de los dientes o colonización microbiana. ³

El tratamiento para la mucositis oral generalmente se basa en el uso de agentes que ayudan a reducir las molestias ocasionadas por las lesiones, de los cuales podemos mencionar:

1. Crioterapia

La crioterapia consiste en la aplicación de cubitos de hielo en la mucosa oral. El enfriamiento de la mucosa provoca una vasoconstricción local, disminuyendo el flujo sanguíneo y a su vez, las cantidades de fármaco antineoplásico depositadas en las células de la mucosa bucal, reduciendo la exposición de la zona a la quimioterapia.

2. Terapias naturales

Miel: Este producto natural cuenta con reconocidas propiedades antibacterianas y epitelizantes sobre la mucosa oral que la convierten en una alternativa de uso tópico en estudio para la prevención de la MO.

Melaza de morera negra: La morera negra, es una especie vegetal, de cuyo fruto se obtiene, tras un proceso de elaboración, la melaza de morera negra, con propiedades similares a las de la miel

Silimarina (Cardo mariano) La silimarina, es un flavonoide extraído del cardo lechoso, con potentes propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que detienen los radicales libres.

Propóleo El propóleo es una sustancia resinosa compuesta por aceites esenciales y flavonoides, que posee altas propiedades biológicas, antisépticas, antimicóticas, antioxidantes, antimicrobianas y antiinflamatorias específicas para alteraciones de la mucosa oral.

3. Enjuagues

Clorhexidina

La Clorhexidina es un antiséptico tópico conocido por su amplio espectro antibacteriano, mínima absorción sistémica y habilidad de unirse a las superficies orales, propiedades que la han convertido en una de las medidas más utilizadas en la prevención de la mucositis oral.

Yodopovidona

Se trata de una disolución de povidona y yodo, empleada frecuentemente como desinfectante y antiséptico.²

4. Terapias alternativas

Adicionalmente, se han utilizado terapias farmacológicas como el uso de sucralfato o de probióticos en la prevención de la enfermedad.⁴

Impacto de la mucositis oral

Un número significativo de pacientes informan que la mucositis oral es el efecto adverso más debilitante y problemático de la terapia contra el cáncer. Además de su importante impacto sintomático, la mucositis se asocia con peores resultados del tratamiento y una mayor carga financiera pacientes afectados tienen más días de hospitalización y un mayor uso de narcóticos y apoyo nutricional. En pacientes sometidos a trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas mieloablativo, la mucositis predispone a fiebre, complicaciones infecciosas, y ocasionalmente se asocia con mortalidad.³

Probióticos

En el universo microbiológico existe un grupo de bacterias que, aunque no presentan características iguales desde el punto de vista morfológico, fisiológico y metabólico, poseen una característica en común, que les ha permitido agruparlas. Tal característica, inicialmente, fue asociada a la capacidad de producir ácido láctico a partir de carbohidratos, de allí el origen de su nombre, Bacterias Acido Lácticas (BAL); pero con el pasar de los años, se han ido incorporando una serie de efectos beneficiosos, que las han hecho blanco de investigación y desarrollo. Las primeras investigaciones desarrolladas sobre este tipo de bacterias, fueron dirigidas a tratar de explicar su participación en los procesos tecnológicos de la industria de los alimentos. Sin embargo, la estrecha relación entre ciertos alimentos y condiciones particulares de salud en quienes los consumían, motivaron estudios más profundos hasta llegar a demostrar que la ingesta periódica de tales alimentos provocaba efectos benéficos sobre el individuo. Es así como se acuña por primera vez, el termino probiótico: “a favor de la vida”.⁵

Los probióticos fueron definidos en el año 2002 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas promueven efectos fisiológicos beneficiosos sobre la salud de quien los consume; esta definición incluye el concepto de “bacterioterapia” refiriéndose al efecto antibacteriano de determinadas especies. Se cree que los probióticos actúan a través de una variedad de mecanismos, como la competencia por nutrientes y espacios de adhesión con los posibles agentes patógenos. degradación de toxinas, producción de sustancias antimicrobianas e inmunomoduladores locales y sistémicos. No obstante investigaciones recientes han demostrado que los microorganismos inactivados o sus componentes celulares también pueden influir en la salud humana; por lo que dichos hallazgos pueden ampliar el concepto de probióticos restando importancia a los microorganismos vivos.⁵

Consideraciones de un microorganismo para que se considere probiótico

Para que un microorganismo sea reconocido como probiótico debe reunir ciertas características tales como: ser habitante normal del intestino humano, no ser patógeno ni toxigénico, adaptarse a la microbiota intestinal sin desplazar a la microbiota nativa existente, ser capaces de sobrevivir durante el tránsito gastrointestinal para luego poder implantarse o, al menos, mantenerse viables durante un tiempo en el intestino, tener capacidad de adhesión a las células epiteliales, producir sustancias antimicrobianas y tener la capacidad para aumentar de modo positivo las funciones inmunes y las actividades metabólicas. En general, los aspectos funcionales hacen referencia a las propiedades biológicas y beneficiosas de cada cepa bacteriana.⁵

Residencia de los microorganismos probióticos en el organismo

Las bacterias probióticas, una vez ingeridas, tienen en primer lugar que sobrevivir durante el tránsito gástrico. El bajo pH del estómago, los movimientos peristálticos y la acción antimicrobiana de la pepsina, proporcionan una efectiva barrera contra la entrada de bacterias en el tracto intestinal donde los microorganismos probióticos deben ejercer los efectos beneficiosos. La viabilidad de las bacterias en estas condiciones hostiles depende de varios factores, como el tiempo de exposición al entorno ácido y la variación del pH en función del alimento ingerido. Una vez superada esta primera barrera, las bacterias probióticas deberán resistir también la presencia del jugo pancreático y del efecto de las sales biliares en el intestino, ambos con capacidad antimicrobiana. La capacidad de adhesión al mucus y a las células epiteliales, es un factor imprescindible para que la colonización intestinal y la prolongación de los efectos beneficiosos en el hospedador puedan producirse. Los mecanismos que median en los procesos de adherencia no están del todo clarificados y parecen ser diversos. En general, se considera un fenómeno complejo en el que pueden estar implicados exopolisacáridos de superficie, fuerzas electrostáticas e hidrofobas, proteínas como las lectinas presentes en las fimbrias y los ácidos lipoteicoicos de la superficie celular. Además de la adhesión, un factor importante asociado a la persistencia de las bacterias en el tracto intestinal es la

formación de biopelículas. Las biopelículas se definen como comunidades de microorganismos que crecen embebidos en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie abiótica o un tejido biótico. En cualquier caso, el primer paso para la formación de esta estructura en el intestino es la adhesión de las bacterias a las células epiteliales intestinales y posteriormente, la formación de biopelículas en el intestino por las bacterias probióticas les confiere una serie de ventajas en el lugar de acción. Esto es debido a que la matriz extracelular donde están embebidas les protege frente a condiciones hostiles del entorno lo que aumenta su capacidad de supervivencia. Como consecuencia, el tiempo de permanencia en el intestino es mayor, afectando positivamente al hospedador al prolongar los efectos beneficiosos que confieren las bacterias probióticas.⁵

Aunque la capacidad de adhesión es un factor importante que se tiene en cuenta en la selección de cepas probióticas, no tiene que ser imprescindible o esencial para que el probiótico ejerza sus efectos beneficiosos en el hospedador. En este sentido, los microorganismos alóctonos (que colonizan por periodos cortos de tiempo), aquellos que se encuentran en tránsito, en el lumen intestinal, pueden ejercer también sus efectos positivos sobre la salud del consumidor desde la luz intestinal. En este caso, tiene una importancia fundamental unos tiempos largos de tránsito intestinal sin que la adhesión y la colonización sean un requisito imprescindible para promover efectos beneficiosos.⁵

Capacidad antimicrobiana e inmunológica de los probióticos.

Los probióticos pueden ejercer una actividad antimicrobiana específica sobre un microorganismo o un grupo de microorganismos. Las Bacterias Acido Lácticas (BAL) producen, en general, una amplia variedad de sustancias antimicrobianas entre las que se incluyen los ácidos orgánicos, el ácido láctico, y los productos de reacción secundarios tales como el hipotiocianato, el peróxido de hidrógeno y las bacteriocinas, siendo estas últimas los compuestos más estudiados. No solo la producción de este tipo de sustancias es la responsable de la actividad antimicrobiana de los microorganismos probióticos, sino que esta, también puede deberse a otros factores diferentes. En este sentido, los microorganismos

probióticos pueden bloquear los nichos de adhesión a patógenos en la superficie de las células epiteliales mediante un mecanismo de inhibición competitiva de los mismos. De la misma forma, las bacterias probióticas pueden consumir más eficientemente los nutrientes limitantes presentes en el intestino, evitando que sean utilizados por microorganismos potencialmente patógenos.⁵

Varios autores han señalado la influencia de los probióticos sobre la respuesta inmune. Para ello, es esencial que estos microorganismos sobrevivan después de atravesar el Tracto Gastro Intestinal (TGI), y poder así expresar sus propiedades inmunomoduladoras. En este sentido, se ha observado que ciertas cepas probióticas, además de provocar un incremento en la producción de citoquinas tanto in vivo como in vitro, inducen un aumento en la capacidad fagocítica de las células inmunitarias. Asimismo, en el ámbito de la inmunidad humoral, se ha descrito que algunas bacterias probióticas provocan un incremento en su actividad; parece que la presencia de microorganismos probióticos favorece la producción de anticuerpos, especialmente Inmunoglobulina A secretora (IgAs) en el lumen intestinal que pueden inhibir la adherencia de las bacterias patógenas a la superficie de la mucosa.⁵

Efectos benéficos del uso de probióticos

En los últimos años, se han estudiado los efectos de los microorganismos probióticos sobre numerosas enfermedades humanas, observando, en determinados casos, que la presencia de los mismos provoca una disminución de los síntomas del proceso patológico en el hospedador. Existe suficiente evidencia científica que sustenta las acciones benéficas producidas por los probióticos, dentro de las que destacan: la prevención de la diarrea del viajero y de la diarrea por rotavirus en niños, y la mejoría de ella asociada con el uso de antibióticos; el tratamiento de la vaginitis y el efecto sinérgico en las infecciones urinarias; el efecto antagónico sobre bacterias patógenas intestinales; el alivio de las reacciones atópicas en niños y la mejoría de la intolerancia a la lactosa, la estimulación de la respuesta inmune, entre otros.

Para que los microorganismos probióticos, sean considerados como tal, deben conferir algún efecto beneficioso en la salud del consumidor. Aunque muchos de los mecanismos, por los cuales el uso de este tipo de agentes biológicos resulta positivo para la salud del consumidor, son desconocidos, estos efectos se han asociado con la producción de diferentes sustancias tales como vitaminas, ácidos grasos de cadena corta, péptidos bioactivos, sustancias antimicrobianas, entre otros.

Aunque la mayor parte de los estudios sobre el efecto de probióticos en enfermedades estén focalizados en desórdenes gastrointestinales, la administración de estos microorganismos, también es importante en el tratamiento de otras alteraciones en diferentes partes del cuerpo.⁵

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Las enfermedades a nivel odontológico son enfermedades con causas multifactoriales que afecta a más de la mitad de la población a nivel mundial, según cifras presentadas por la Organización Mundial de la Salud, siendo la población infantil una de las más afectadas.⁶

El papel de los microorganismos en el proceso infeccioso de las enfermedades en la cavidad bucal ha sido presentado por primera vez por Miller, quien propuso la teoría “Químico parasitaria de la caries”; él proponía que existían microorganismos en la cavidad oral que eran capaces de metabolizar carbohidratos y posteriormente crear ácidos tan fuertes como para producir una desmineralización de los tejidos dentales. A la postre, en el año de 1960, Paul H. Keyes propuso la tríada de Keyes, la cual era una explicación de los factores causales involucrados en la caries, englobaba microorganismos-huésped-sustrato, demostró que no eran factores aislados y que el desequilibrio de alguno de ellos podría producir la enfermedad.⁶

Microorganismos de la cavidad oral

La cavidad oral sana, está caracterizada por presentar una microflora nativa conformada por microorganismos como phylum Firmicutes (género Streptococcus, familia Veillonellaceae, género Granulicatella), Proteobacteria (género Neisseria, Haemophilus), Actinobacteria (género Corynebacterium, Rothia, Actinomyces), Bacteroidetes (género Prevotella, Capnocytophaga, Porphyromona) y Fusobacteria (género Fusobacterium).⁶ Los hallazgos de una comunidad microbiana relacionada o nativa con un estatus no cariogénico apoyan la idea de usar microorganismos asociadas a un estado de salud bucal adecuado. Es por ello, que se han considerado a los probióticos, para prevenir las enfermedades orales.⁶

Lactobacillus como terapia en odontología

En la cavidad oral, el equilibrio de la microflora tiene un papel activo en el mantenimiento de la salud bucal, ya que ciertos cambios ecológicos en el microbioma permiten a los patógenos manifestarse causando enfermedad.⁷

En cuanto al uso de probióticos aplicados a la salud oral la idea es crear un ecosistema donde los microorganismos saludables predominen y de esa forma inhiban el crecimiento excesivo de los patógenos. La mejor forma de lograr este balance, quizás no sea a través de antimicrobianos sino mediante agentes probióticos, promoviendo la salud en general. La aplicación de bacterias que promueven la salud con propósitos terapéuticos hoy en día es un área emergente de investigación, tanto en medicina como en odontología.⁷

Existen Guías de Práctica Clínica (GPC) para el empleo de probióticos y prebióticos basadas en evidencia científica, que son realizadas por grupos de expertos. Las Guías establecidas, desde 2010 hasta la actualidad, aportan apoyo científico a la recomendación en pediatría, alergias, gastroenterología, ginecología y urología, obesidad. No existen en la actualidad GPC para el empleo de probióticos y prebióticos en odontología, en cambio sí hay numerosos estudios que lo avalan. Los estudios que se han realizado hasta hoy día son experimentales, la mayoría in vitro y demuestran eficacia variable de distintos tipos de cepas bajo diferentes condiciones y patologías orales.⁸

Clasificación de probióticos para la cavidad oral

Los probióticos se dividen principalmente en tres grupos, lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos, siendo más utilizados los del grupo de los lactobacilos:

- a) Lactobacilos: Son bacterias Gram (+) no esporuladas, en forma de bastón, o cocobacilos con un contenido de G + C y un contenido de ADN usualmente menor a 50% mol. Son estrictamente fermentativos, aerobios o anaerobios, acidúricos o acidofílicos y tienen un requerimiento nutricional complejo

(carbohidratos, aminoácidos, péptidos, ésteres ácidos grasos, sales, derivados de ácidos nucleicos, y vitaminas).

- b) Bifidobacterias: Se caracterizan por ser Gram positivas, no esporuladas, inmóviles y catalasa-negativas. Son pleomórficas, incluyendo las formas de bacilos cortos, curvados, con forma de porra y con forma de Y.
- c) Estreptococos: Es un grupo formado por diversos cocos gram (+) que normalmente se disponen en cadenas o en pares (diplococos). La mayoría de las especies son anaerobios facultativos y algunos crecen únicamente en una atmósfera enriquecida con CO₂. Sus exigencias nutricionales son complejas y su aislamiento requiere el uso de medios enriquecidos con sangre o suero. Son capaces de fermentar carbohidratos y son catalasa negativos.

Lactobacillus estudiados en cavidad oral

- *Lactobacillus reuteri*

Dentro de los lactobacilos que es uno de los microorganismos que son habitantes normales de la cavidad bucal, uno de los más estudiados es el *Lactobacillus reuteri*, se encuentra habitualmente en el tracto gastrointestinal humano. Se caracteriza por producir bacteriocinas que inhiben bacterias Gram positivas como *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocitogenes* y bacterias Gram negativas como *E. coli*, *Yersinia enterocolítica* y *Pseudomonas fluorescens*.⁹ Estos lactobacilos presentaron características apropiadas para la colonización y el mantenimiento del pH en cavidad oral. Han demostrado que en condiciones in vitro las cepas mantienen un pH de 7, en presencia de glucosa y arginina. Tiene mayor potencial para colonizar, por su capacidad de adhesión y formación de biopelícula.

El efecto de la cepa de la bacteria *Lactobacillus reuteri* administrado en tabletas resulta favorable en la reducción del número de microorganismos patógenos en el microbiota subgingival presentes en la gingivitis, primer estadio de la enfermedad periodontal, además de la reducción de las citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular gingival.⁵

Se han realizado estudios relacionados con el uso de *Lactobacillus reuteri* y su correlación en la disminución de microorganismos periodontopatogenos ayudando a la disminución de gingivitis. además de la reducción de las citoquinas proinflamatorias en el fluido crevicular gingival, demostrando los efectos de estas cepas probióticas como complemento como terapia coadyuvante en la disminución de los marcadores de la inflamación, reduciendo el sangrado y la profundidad al sondaje.⁵

- *Streptococcus dentisani*

Otro de los microorganismos probióticos que se han estudiado y que se encuentra presente en la cavidad oral son *Streptococcus dentisani*. Esta es perteneciente al grupo *mitis*, pero se agrupó dentro de una nueva ramificación filogenética, esto identificado gracias al análisis de características metabólicas y genómicas, confirmaron que pertenecían a una nueva especie del género *Streptococcus*. Como características de probiótico, *S. dentisani* presenta actividad antimicrobiana frente a *S. mutans* en condiciones in vitro, y produce amonio mediante el metabolismo de la arginina, permitiendo un control del pH de la cavidad oral y evitando así el asentamiento de cepas relacionadas con el desarrollo de caries.⁶

Probióticos contra *Candida albicans*

La candidiasis oral es una infección micótica, siendo considerada una de las enfermedades más comunes de la mucosa oral. Afecta principalmente a personas de edad avanzada e inmunodeficientes. Esta infección micótica es causada principalmente por una levadura polimórfica llamada *Cándida albicans*, la cual contribuye a la patogénesis de esta infección de la mucosa. Los probióticos contribuyen a mejorar los síntomas clínicos de la candidiasis oral y a reducir la tasa de detección de *C. albicans*; asimismo inhiben la colonización de este agente patógeno sobre la superficie de la mucosa oral, mejorando los signos y síntomas clínicos de las infecciones por hongos.^{10,11}

Mecanismos de acción de los probióticos

De manera general, los probióticos promueven la salud alterando el balance ecológico mediante la exclusión competitiva de bacterias patógenas. Estudios in vivo e in vitro, utilizando diferentes cepas de Lactobacillus, han demostrado dicha competencia, mecanismo conocido como “inhibición competitiva”. Los probióticos ejercen su acción a través de múltiples mecanismos, entre los cuales se destacan:

- a) promoción de la fagocitosis
- b) inhibición del crecimiento bacteriano
- c) modulación local de la respuesta inmune
- d) inhibición competitiva.⁶

La utilización de los probióticos para la reducción de las afecciones orales puede ser una alternativa interesante en la nueva generación de la prevención, la terapia probiótica ha demostrado ser segura para disminuir el recuento de bacterias patógenas en la cavidad oral, además establece un ecosistema oral sano disminuyendo la caries dental, afecciones periodontales y halitosis, los resultados son alentadores.⁶

Formas de administración

Se han descrito variadas formas de administrar bacterias probióticas con beneficios para la salud. Si bien algunos estudios han demostrado efectos terapéuticos de los probióticos experimentalmente, la conversión de eso en productos comerciales sigue siendo un desafío, debido a razones de seguridad y capacidad de longevidad durante el almacenamiento. Algunos vehículos para probióticos incluyen:

- a) Inoculado en leche o productos lácteos como yogur, queso, helado y biobebidas: constituyen la fuente más importante de probióticos en humanos. La forma que se considera más natural para consumir probióticos es

mediante el yogurt. Los lácteos en general tienen la ventaja de contener los nutrientes básicos para el niño en crecimiento, además de ser seguros para la dentición ya que tienen efectos beneficiosos sobre la composición microbiana salival y favorecen la inhibición de caries por su contenido natural de caseína, calcio y fosfato, caseína y lípidos. Los productos lácteos tienen la capacidad de neutralizar condiciones ácidas

b) Como células liofilizadas y deshidratadas empacadas en forma de suplementos dietarios en: comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos y gomas de mascar en esta forma, la deshidratación constituye un estrés considerable para la bacteria, asociado con daño celular y disminución de la viabilidad.

c) Adicionado a jugos de frutas o bebidas a base de soja.

d) En pastas dentales

e) Inoculado en fibra prebióticas que promueven el crecimiento de las bacterias probióticas (simbiótico).

Ya que es poco probable que los probióticos tengan un efecto residual significativo luego de discontinuar su consumo, el consumo diario parecería ser un requisito previo para lograr la acción potencial.⁷

La ingestión diaria de los mismos, a corto plazo, es capaz de producir cambios en forma directa en el microbiota oral, y a la larga disminuyen el crecimiento y desarrollo de patógenos bucales. El tratamiento se deberá establecer en términos de restaurar el balance bacteriano saludable, más que meramente reducir la carga bacteriana. En el caso de indicar una terapia probiótica, deberá tenerse en cuenta el vehículo y también la posibilidad de que una medida preventiva pueda anular la otra. Por ejemplo, si el profesional indica al paciente que consuma probióticos debería explicarle que no realice el cepillado dental hasta una hora luego de consumirlos.⁷

Duración de la terapia con *Lactobacillus*

Es de vital importancia que los probióticos se administren en cantidades adecuadas, aunque la dosis óptima no se ha establecido claramente. Muchos estudios realizados indicaron que puede variar de acuerdo a la edad, puesto que en niños se administra la mitad de la dosis y en bebés un cuarto de la dosis de un adulto. Debido a que los probióticos no pueden colonizar y adherirse permanentemente en la cavidad oral, se necesita un cumplimiento de la administración continua. Es por ello que se ha recomendado una dosis de 5 mil millones de unidades formadoras de colonias (UFC) durante al menos 5 días por vía oral.¹⁰

Probióticos y mucositis

Considerando el papel de los probióticos, la microbiota representa un actor importante, junto con sus interacciones con la capa mucosa. Existen escasas observaciones sobre una colonización mucosa diferente entre pacientes que reciben tratamientos contra el cáncer y controles sanos y es posible que la desregulación inmunitaria asociada con el cáncer pueda favorecer la colonización y el crecimiento excesivo de patobiontes autóctonos. Por el contrario, hay estudios que informan cambios en la composición microbiana durante los regímenes de quimioterapia y radioterapia. Los tratamientos oncológicos son responsables de la ruptura de la barrera natural de las membranas mucosas orales al afectar no solo la secreción mucosa, sino también la composición de la capa mucosa. Las terapias contra el cáncer también pueden influir en la adherencia de las bacterias y la formación de biopelículas. Esto se sugiere por la ineficacia de los enjuagues bucales con agentes antimicrobianos para eliminar las bacterias que viven dentro de la biopelícula y prevenir la aparición de mucositis grave. así como por la mayor toxicidad en las mucosas de los regímenes de quimioterapia-radioterapia que pueden alterar las defensas del huésped (neutropenia) y favorecer la colonización o el crecimiento excesivo de especies oportunistas, como la de los estreptococos mucolíticos, que pueden sostener aún más la ruptura de una biopelícula normal.

El equilibrio entre la microbiota local y el huésped es aún más complejo y sigue sin estar claro, pero es en este contexto donde tiene lugar la justificación del uso de probióticos. Los probióticos pueden influir positivamente en la integridad de la mucosa de diferentes maneras pero, principalmente, desplazando a las bacterias patógenas. El equilibrio mejorado entre simbioses y patobioses puede activar vías citoprotectoras en las células epiteliales, regular a la baja la inflamación local, afectar la inmunidad innata y adaptativa y mejorar la permeabilidad de la barrera mucosa. En la actualidad, no existe evidencia de alta calidad que apoye el uso de probióticos en la prevención y tratamiento de la mucositis oral asociada a quimioterapia o quimioterapia-radioterapia. En la reciente actualización de las guías de práctica clínica de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (2014) realizada por la European Society for Medical Oncology (ESMO), no se menciona esta estrategia terapéutica en pacientes recibiendo terapia sistémica y/o radioterapia local. Sin embargo, hay al menos un gran ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo publicado en 2012 por Sharma et al. En este estudio, 200 pacientes con cáncer de cabeza y cuello aptos para el régimen estándar de quimioterapia y radioterapia (70 Grays/35 fracciones β semanal Cisplatino 40 mg/m²) fueron aleatorizados para recibir seis pastillas por día (1 pastilla, no menos de 2 mil millones de células viables, cada 2-3 h para disolver en la boca y luego tragar) que contenían *L. breve* CD20 placebo durante aproximadamente 8 semanas (7 semanas continuadas hasta 1 semana después de la última administración de quimioterapia-radioterapia). En el análisis de eficacia en 188 pacientes que recibieron al menos 1 semana de tratamiento, el producto activo redujo la incidencia de mucositis de grado III-IV. Por el contrario, la literatura sobre el uso de probióticos en el tratamiento de la mucositis periimplantaria está aumentando con estudios que utilizan consistentemente dos cepas de *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938 y ATCC PTA 5289).¹²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mucositis oral constituye uno de los principales efectos secundarios del tratamiento con quimioterapia en pacientes oncológicos, siendo especialmente un problema de importancia en los pacientes pediátricos debido a las molestias que las lesiones causan en ellos y el grado de severidad de esta según la Organización Mundial de la Salud afecta el correcto funcionamiento del aparato estomatognático dando como resultado dificultad para alimentarse lo que se traduce en un déficit de nutrientes necesarios para la correcta evolución en el tratamiento del paciente oncohematológico y el riesgo de sobre infección de las lesiones ulcerosas por microorganismos patógenos oportunistas como *Candida albicans* entre otros, todo esto también secundario al estado neutropénico que la quimioterapia tiene en ellos, pudiendo causar diseminación sistémica y estado séptico complicando su estado de salud y agravando el cuadro de su enfermedad. En muchas de las ocasiones las complicaciones de la mucositis oral, como el dolor, edema y sobreinfección de las lesiones requiere tratamiento analgésico y antimicrobiano de amplio espectro para poder resolverse de manera adecuada generando una disbiosis en la microbiota oral y en el organismo en general. Por todo anteriormente mencionado se plantea la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es la evolución de pacientes pediátricos oncohematológicos con mucositis oral tratados con *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante?

JUSTIFICACIÓN

Gran porcentaje de los pacientes oncohematológicos llegan a presentar mucositis en boca y otras mucosas como efecto secundario al tratamiento con quimioterapia, llegando estas lesiones a complicarse o exacerbar su cuadro clínico doloroso debido a irritación con alimentos, higiene bucal inadecuada y colonización de microorganismos oportunistas en estas lesiones. Dichas infecciones pueden llegar a agravarse debido al estado de neutropenia propio del paciente inmunosuprimido debido a la quimioterapia, por lo que deben ser administrados antimicrobianos y antifúngicos de amplio espectro en estos pacientes para evitar su diseminación, dichos antimicrobianos pueden llegar a causar una disbiosis de la microbiota oral y gastrointestinal teniendo como consecuencia una desprotección del organismo ante una nueva colonización de microorganismos patógenos, es por ello que una terapia coadyuvante como el uso de probióticos que no son dañinos al organismo y han demostrado tener competencia por los sitios de adhesión en mucosas contra los patógenos oportunistas es una opción factible como terapia adicional al tratamiento de mucositis que generalmente es sintomático con uso de soluciones bicarbonatadas y solución filadelfia, ya que al regular la microbiota oral podrían evitarse infecciones oportunistas y por lo tanto evitar el uso de antimicrobianos y antifúngicos de amplio espectro como anfotericina B entre otros que comúnmente son utilizados cuando los tratamientos convencionales con nistatina como ejemplo no dieron resultado. Al evitar cambiar a un segundo cuadro antimicrobiano o antifúngico se reducirá el tiempo de resolución de las lesiones por mucositis, los pacientes podrán tolerar la vía oral de manera más rápida, lo que se traducirá en un estado nutricional saludable, se evitara gastos a las instituciones y a los pacientes en la adquisición de medicamentos para su tratamiento y la calidad de vida del paciente podrá mejorar. La implementación de administración de probióticos como un protocolo a todos los pacientes oncohematológicos ingresados en hospitalización podría ser una opción factible siendo estos una terapia coadyuvante evitando colonización de tejidos orales y lesiones de mucositis debido a la dificultad para realizar la higiene oral por su condición sistémica.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Analizar la evolución de las lesiones de mucositis oral en pacientes pediátricos oncohematológicos tratados con *Lactobacillus reuteri* como una terapia coadyuvante.

Objetivos específicos

- Observar clínicamente cómo se resuelven las lesiones de mucositis de los pacientes oncohematológicos después de un tratamiento con tabletas vía oral dispersables de *Lactobacillus reuteri*.
- Observar si después de la administración de probióticos fue necesario el uso de otra terapia adicional a la que ya tenían prescrita debido a su estado de mucositis oral.
- Aislar mediante cultivos microbiológicos de las lesiones de mucositis los microorganismos presentes antes y después del tratamiento.
- Identificar el tipo de microorganismos aislado de las lesiones para reconocer si son patógenos o microbiota habitual de cavidad oral.

HIPÓTESIS

Existen cambios favorables en la evolución de la mucositis oral y disminución en el conteo de microorganismos patógenos después de la terapia con *Lactobacillus reuteri*.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Tipo y diseño de estudio

Se trata de un estudio cualitativo, experimental, analítico, longitudinal, prospectivo y simultáneo.

- Población

Población base: Pacientes con padecimiento oncohematológico que presenten lesiones de mucositis oral posterior a su tratamiento de quimioterapia.

Población de estudio: Niños, adolescentes y jóvenes de 1 a 18 años de edad con padecimiento oncohematológico internados en el servicio de oncohematología del Hospital para El Niño Poblano que presentan lesiones de mucositis oral posterior a su tratamiento con quimioterapia.

- Muestra

La muestra del estudio será determinada de manera no probabilística por conveniencia en un universo de pacientes de 1 a 18 años de edad internados en el área de hospitalización del servicio de oncohematología del Hospital para El Niño Poblano.

- Unidad de análisis

Se estudiará la evolución de las lesiones de mucositis presentes en cavidad oral posterior al tratamiento de quimioterapia en pacientes oncohematológicos en un rango de edad de 1 año a 18 años de edad.

- Criterios de selección

1, De inclusión

Pacientes masculinos y femeninos de 1 año a 18 años de edad con padecimiento oncohematológico internados en el servicio de oncohematología del Hospital para El Niño Poblano en el periodo de octubre 2022-abril 2023 que presentes lesiones de mucositis de cualquier grado posterior a recibir tratamiento de quimioterapia.

2. De exclusión

- Pacientes cuyos padres no acepten el uso de probióticos como terapia coadyuvante
- Pacientes cuyo médico tratante contraindique el uso de probióticos

3. De eliminación

- Pacientes que fueran egresados del servicio de oncohematología sin terminar el esquema de probióticos.

- Pacientes cuya condición médica se agrave e impida la administración de los probióticos.
- Pacientes que fallezcan antes de terminar el esquema de probióticos y la toma de muestra control.
- Pacientes cuyo médico tratante decida por alguna razón suspender la administración de probióticos antes de que acabe su esquema.

- Variables

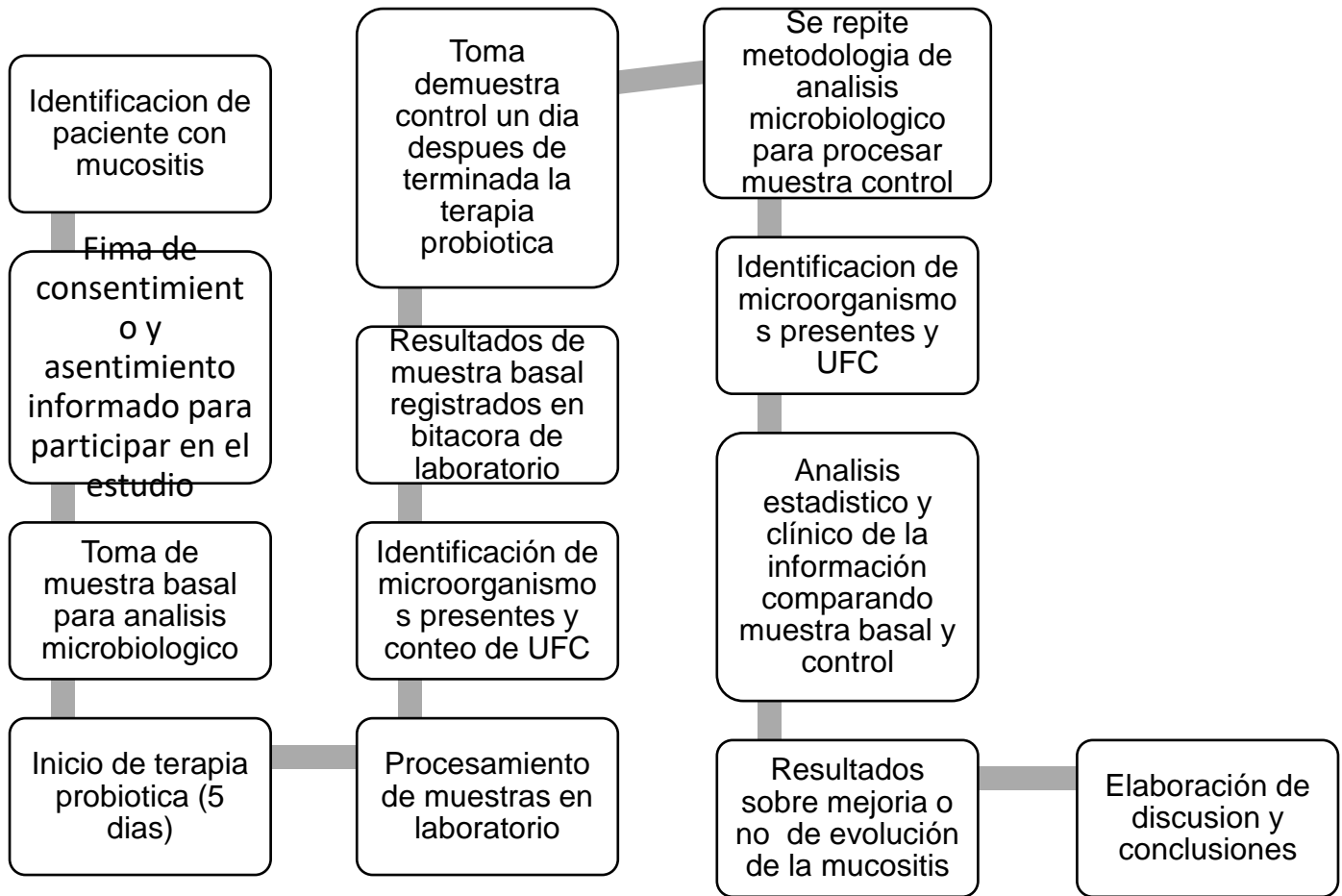
Tipo de variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición
Dependiente	Mucositis	La mucositis es la reacción secundaria a la quimioterapia y/o radioterapia que se caracteriza por la presencia de áreas eritematosas y lesiones	La presencia de mucositis se medirá por su grado de severidad según la OMS	0- Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis 1- Dolor oral con o sin eritemas, sin úlceras.	Ordinal

		ulcerativas en la mucosa oral.		<p>2- Eritema y ulceración. Puede tragar sólidos</p> <p>3- Eritema y ulceración. No puede tragar sólidos</p> <p>4- Eritema y ulceración. No puede alimentarse</p>	
Independiente	Edad	Tiempo que ha vivido en años cumplidos una persona desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido en años cumplidos desde su nacimiento, de acuerdo	Determinado en años, meses y días	Razón

			a lo registrado en su expediente clínico.		
Independiente	Sexo	Sexo Conjunto de órganos genitales y caracteres sexuales secundarios que determinan el sexo femenino o masculino	Apariencia física, y referida por el paciente, cotejada con el expediente clínico	CUALITATIVA Femenino Masculino	Nominal Dicotómica
Independiente	Microorganismos	Son agentes biológicos como bacterias, virus, hongos, parásitos y sus toxinas, los cuales	Medición por medio de conteo de UFC en medios de cultivo.	El desarrollo microbiológico se evalúa mediante el conteo de número de colonias macroscópicas de estirpe pura de acuerdo a la morfología	Ordinal

		<p> poseen capacidad de virulencia, patogenicidad y poder antigénico </p>		<p> colonial característica. El número de colonias del probable agente etiológico, se multiplica por el factor 1000 de dilución del asa calibrada, para determinar el número de unidades formadoras de colonias UFC. </p>	
--	--	---	--	---	--

- Estrategia de trabajo



- Ubicación espacio temporal del estudio

El presente estudio se realizará en las instalaciones del Hospital para El Niño Poblano en las áreas de oncohematología, estomatología y laboratorio de micología en el periodo octubre 2022- abril 2023

- Técnicas y procedimientos
 1. Se analizará por exploración física la cavidad oral de los pacientes oncohematológicos que haya recibido tratamiento de quimioterapia buscando lesiones de mucositis cualquiera sea su grado de severidad.
 2. Si el tutor o tutora y el paciente están de acuerdo en participar en el estudio firmaran el consentimiento y asentimiento informado respectivamente para continuar con el proceso.
 3. Se tomará muestra en la cama del paciente con técnica de hisopado de la lesión de mucositis más grande encontrada en cavidad oral, utilizando 3 hisopos esterilizados:
 - Hisopo 1. Se realiza limpieza sobre la superficie de la zona afectada, a fin de eliminar mecánicamente saliva, interferentes y contaminantes que puedan alterar la calidad de la muestra clínica. Este hisopo se desecha.
 - Hisopo 2. Se recolectan los productos celulares profundos de la lesión. Una vez que se ha obtenido la muestra, se deposita el hisopo en tubo de ensaye con medio de conservación y transporte para muestras biológicas Stuart. Este hisopo estará disponible para el cultivo bacteriológico y micológico.
 4. Se identifica mediante rótulo en los recipientes de recolección y solicitud médica convencional, cada muestra clínica recolectada de cada paciente.
 5. Se transporta la muestra clínica recolectada al laboratorio de micología médica de la UM-HNP para llevar a cabo el análisis bacteriológico y micológico (microbiológico).

6. Para cada paciente, se realizará un cultivo microbiológico de diagnóstico antes del inicio de la terapia probiótica, y un cultivo de control posterior al término de dicha terapia.
7. TÉCNICA DE CULTIVO CUANTITATIVO CON ASA CALIBRADA 0.001 ml
 - La técnica se realiza dentro de la zona aséptica delimitada por la acción del mechero Bunsen
 - Se descarga el hisopo (#2) en 3 ml de solución salina isotónica esterilizada de concentración 0.9%
 - Se carga el asa calibrada recolectando un inóculo de 0.001 ml de la preparación de descarga del hisopo
 - Se deposita y se distribuye el inóculo a lo largo de la superficie del medio de cultivo correspondiente, y se realiza la siembra del inóculo a través de estría en forma de cola de ratón
 - Para cada medio de cultivo designado, se realiza la carga y descarga de inóculo: gelosa chocolate, gelosa sangre de carnero 5%, agar MacConkey y agar Sabouraud-dextrosa 10%
 - Se incuban los medios de cultivo inoculados, en condiciones de temperatura de 35°C-37°C, en atmósfera ambiente y capnofílica (CO₂), durante 24-72 horas.
 - Se realiza observación de desarrollo microbiológico cada 24 horas
 - El desarrollo microbiológico se evalúa mediante el conteo de número de colonias macroscópicas de estirpe pura de acuerdo a la morfología colonial característica. El número de colonias del probable agente etiológico, se multiplica por el factor 1000 de dilución del asa calibrada, para determinar el número de unidades formadoras de colonias UFC.
 - Se realiza la metodología de identificación microbiológica establecida y respectiva para cada agente etiológico probable.
 - Se registran las observaciones en la bitácora del laboratorio, las cuales serán la fuente de datos y referencia para el cultivo de control de cada paciente.
8. A partir del día de la toma de muestra se administrará al paciente 1 tableta que contiene 200 millones de UFC de *Lactobacillus reuteri* 1 vez al día por la

noche por 5 días después de los alimentos y previa higiene oral con pasta y cepillo dental y 30 minutos después del uso de enjuagues, como es indicado por el fabricante. Para mantener la viabilidad de los probióticos administrados.

9. Se realizará cultivo de control una vez terminados los 5 días del tratamiento con probióticos, utilizando la misma metodología para el cultivo de diagnóstico, para poder observar si existe una disminución o no de las UFC correlacionando los datos de laboratorio con la evolución clínica de las lesiones de mucositis de los pacientes estudiados para confirmar o refutar la hipótesis del presente estudio.

- Recolección de la información

Los datos obtenidos se almacenarán en una base de datos utilizando el programa Excel Office 2019, en donde se registrará el nombre del paciente, expediente en el Hospital para El Niño Poblano, edad, sexo, grado de mucositis, localización de la lesión donde se tomó la muestra, fecha de toma de muestra basal, fecha inicio de tratamiento con probióticos, fecha de término de tratamiento, día al cual hubo mejoría o agravamiento de las lesiones, fecha de toma de muestra final después del tratamiento y resultados de análisis microbiológico en el análisis basal y en el control.

- Análisis de la información

Una vez concluido el tratamiento de 5 días con probióticos se hará la comparación de los resultados microbiológicos de la muestra basal y muestra control para observar la disminución o no de UFC o la presencia o no de microorganismos patógenos oportunistas en las lesiones estudiadas. Todo ello se correlacionará con la evolución clínica de las lesiones de mucositis en boca.

Una vez obtenidos los datos se analizarán, se realizará el análisis estadístico para su posterior interpretación y análisis.

- Aspectos éticos

De acuerdo a la normativa establecida para la realización de trabajos de investigación con carácter científico, el siguiente trabajo de apega a dicha normativa tomando en cuenta durante la toma de decisiones la opinión y autorización de los participantes en el estudio, así como también la opinión de los comités de ética a los que será sometido el presente estudio. El presente protocolo de investigación toma en cuenta la normativa establecida por la Ley General de Salud en materia de investigación y el Código de Bioética para el personal de salud (2002). Los datos generados tras la investigación serán utilizados en carácter confidencial salvaguardando la integridad y dignidad de los participantes en el estudio y solo podrán ser utilizados tras un previo consentimiento informado por escrito del participante.

De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación de acuerdo al artículo 17, del capítulo 1, título segundo, la investigación propuesta a realizarse es clasificada de riesgo mínimo.

- Aspectos financieros

Los insumos para cultivos microbiológicos, material de toma de muestras biológicas, reactivos, e instrumental necesario para el análisis de muestras serán solventados por el área de laboratorio de micología, previo requerimiento al área de recursos materiales del Hospital para El Niño Poblano.

En cuanto a la adquisición de probióticos utilizados en el proyecto de investigación fueron donados parcialmente por un representante de la casa comercial Bio Gaia el cual dono una parte de ellos y la otra parte fue solventada por el investigador principal.

- Conflicto de interés

Se declara que no existe conflicto de interés con ninguna casa comercial distribuidora de probióticos, material de laboratorio o insumos médicos. Todos los recursos materiales fueron seleccionados por ser de fácil acceso a la

comunidad científica y demostraron no ser dañinos ni perjudiciales a la salud cuando son utilizados adecuadamente siguiendo las indicaciones del fabricante.

Cronograma de actividades

	DIC 2022	ENE 2023	FEB 2023	MAR 2023	ABR 2023	MAY 2023	JUN 2023	JUL 2023
Protocolo de investigación								
Captación de pacientes y toma de muestras								
Administración de terapia probiótica								
Análisis microbiológicos								
Análisis de resultados								
Discusión y conclusiones de resultados								
Termino de Tesis								

Resultados

A continuación, se describe la distribución por edad y sexo de los pacientes participantes en el estudio, así como los diagnósticos oncohematológicos que presentaban.

Edad y sexo

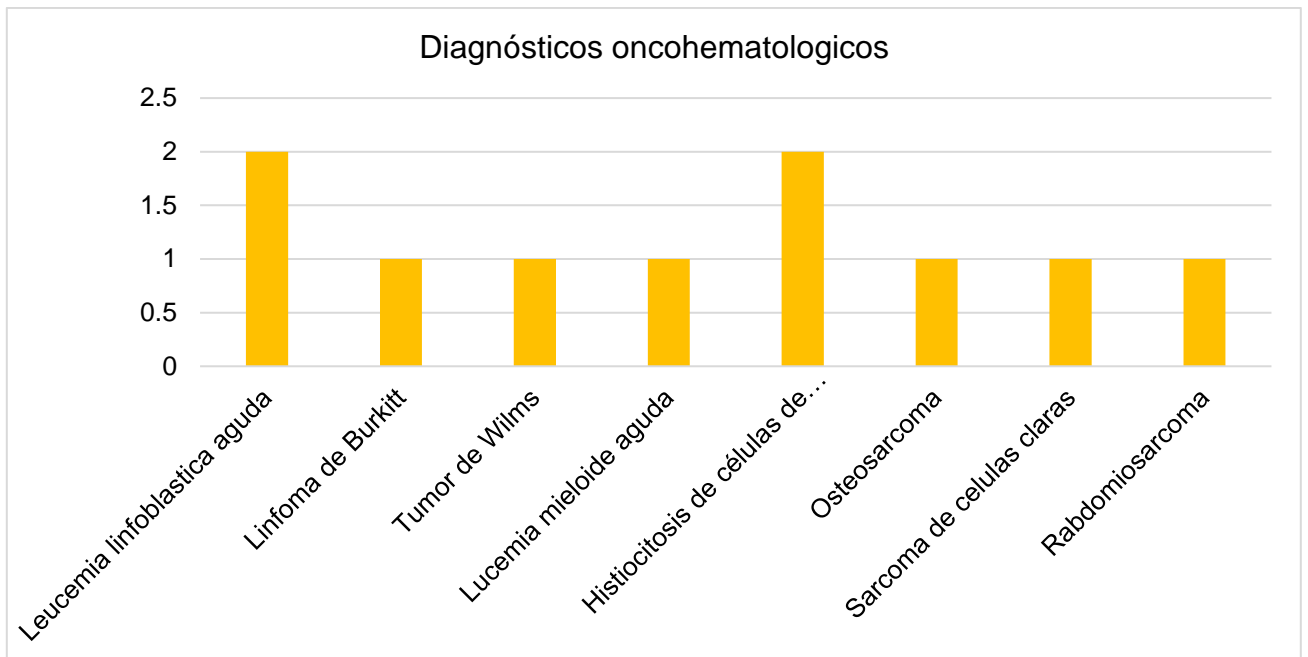
De los 10 pacientes evaluados de octubre de 2022 a mayo 2023 4 fueron mujeres y 6 fueron hombres de un rango de edad de 2 a los 16 años.



Grafica 1. Distribución por sexo

Diagnósticos oncohematológicos

Los pacientes participantes en el estudio contaban con los siguientes diagnósticos de base: 2 pacientes con leucemia linfoblástica aguda (20%), 1 con leucemia mieloide aguda (10%), 1 con osteosarcoma(10%), 1 con sarcoma de células claras (10%), 2 con histiocitosis de células de Langerhans (20%), 1 con linfoma de Burkitt(10%), 1 con rabdomiosarcoma (10%) y 1 con tumor de Wilms (10%).



Grafica 2. Diagnósticos oncohematológicos

A continuación, se describirá clínicamente cómo se resolvieron las lesiones de mucositis de los pacientes oncohematológicos participantes en el estudio después del tratamiento con tabletas vía oral dispersables de *Lactobacillus reuteri*.

De los 10 participantes se observó los siguientes signos y síntomas y clínicos:

- Los cuidadores de los pacientes refirieron el inicio de signos y síntomas de mucositis oral aproximadamente a los 7 días posteriores a la quimioterapia.
- 6 presentaron mucositis grado 2 con dolor, eritema, ulceración y tolerancia de dieta sólida.
- 3 presentaron eritema, ulceración, dolor y dificultad para alimentarse por dolor al masticar y tragar sólidos compatible con mucositis grado 3 según la OMS
- 1 paciente presentó grado de mucositis 4, el cual no podía alimentarse con sólidos ni líquidos por el dolor que estos ocasionaban.

De los 10 pacientes participantes en el estudio

3 pacientes tardaron 5 días desde iniciado el tratamiento con *Lactobacillus reuteri* en resolver los síntomas de dolor oral y mejoría y presentaron mejoría clínica de las lesiones de mucositis.

7 pacientes mejoraron síntomas de dolor oral del cuarto al quinto día desde el inicio de su tratamiento con *Lactobacillus reuteri*, y mejoró el aspecto clínico de las lesiones de mucositis oral.

9 de los 10 pacientes que participaron en este estudio no requirieron terapias adicionales a las prescritas en un inicio de la mucositis oral por sus médicos tratantes a excepción de un paciente el cual presentó un cuadro de aspergilosis invasiva debido a su estado neutropénico.

A continuación, se presentan fotografías clínicas tomadas al inicio de la terapia con *Lactobacillus reuteri* y al final de la misma donde se puede corroborar la mejoría clínica de 6 de los 10 participantes en el estudio. No fue posible la recolección de las fotografías clínicas de los 10 pacientes debido a un alta de hospitalización y en un caso por defunción del paciente por complicaciones propias de la evolución de su estado general de salud y no como complicación de la mucositis oral.



Imagen 1. Paciente folio 06 antes de la toma de *Lactobacillus reuteri*

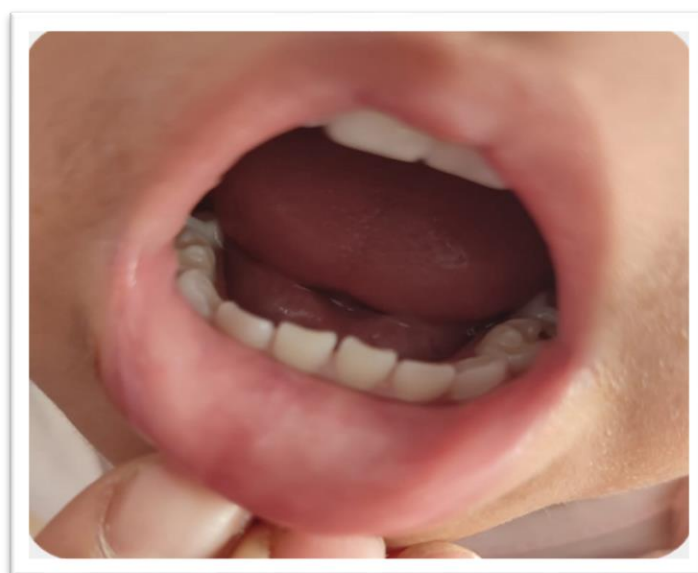


Imagen 2. Paciente folio 06 5 días después de la toma de *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 3. Paciente folio 10 antes del tratamiento con *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 4. Paciente folio 10 5 días después de la toma de *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 5. Paciente folio 07 antes del tratamiento con *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 6. Paciente folio 07 5 días después de la toma de *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 7. Paciente con folio 08 antes del tratamiento con *Lactobacillus reuteri*.

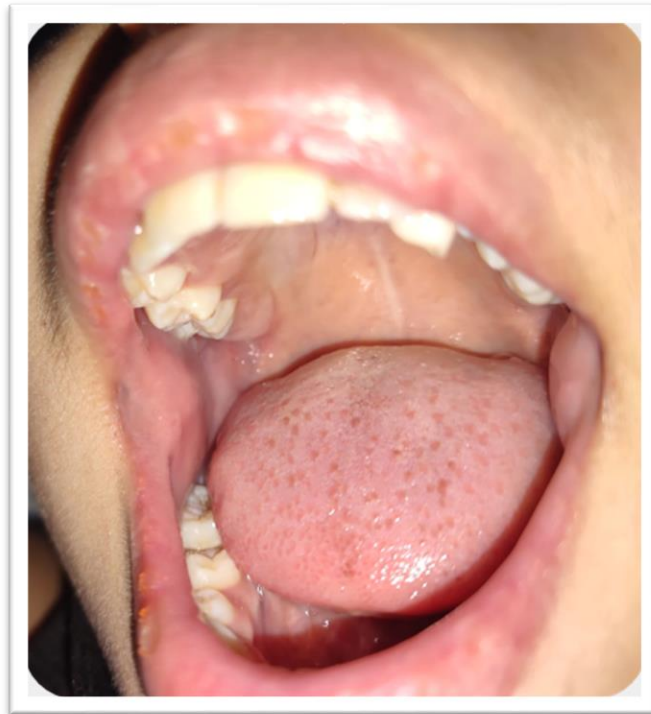


Imagen 8. Paciente con folio 08 5 días después de la toma de *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 9. Paciente con folio 09 antes del tratamiento con *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 10 Paciente con folio 09 5 días después de la toma de *Lactobacillus reuteri*.



Imagen 11. Paciente con folio 01. Antes del tratamiento con *Lactobacillus reuteri*.

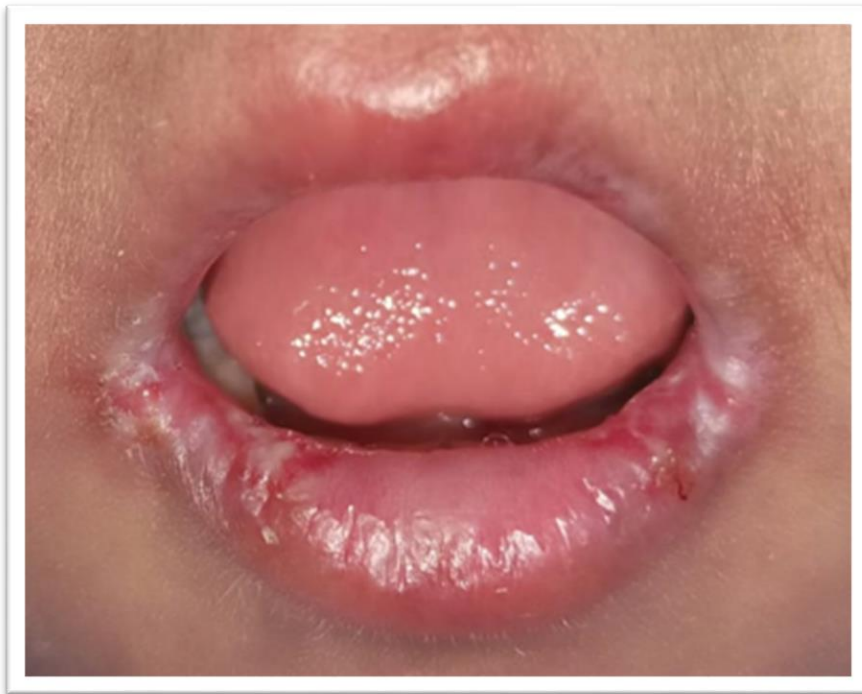


Imagen 12. Paciente con folio 01 5 días después de la toma de *Lactobacillus reuteri*

En este apartado se describirán los resultados obtenidos a través de la recuperación de datos obtenidos del análisis microbiológico (bacteriológico y micológico) descrito en el apartado de técnicas y procedimientos. Para este análisis se le asignó un folio a cada paciente participante en el estudio para analizar sus muestras en un momento inicial y después del tratamiento con *Lactobacillus reuteri* implementado en esta tesis para corroborar o refutar nuestra hipótesis.

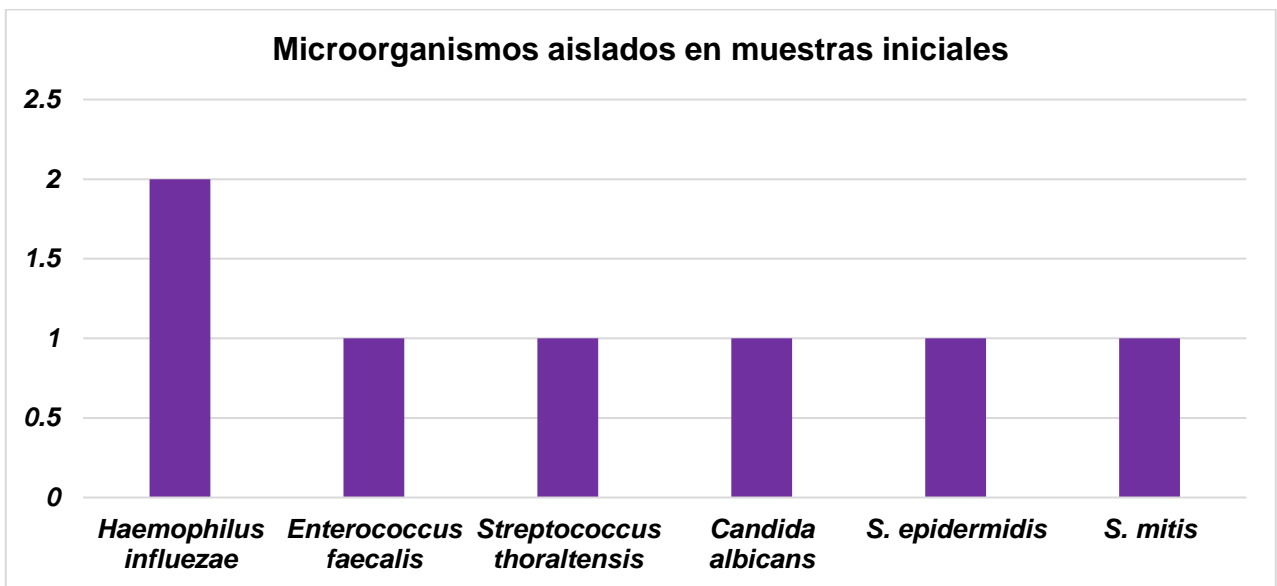
Análisis microbiológico

Una vez analizadas las muestras iniciales tomadas de las lesiones de mucositis oral se obtuvieron los siguientes resultados presentados en la Tabla 1.

Folio del Paciente	Diagnóstico	Microorganismo aislado	UFC
01	Leucemia linfoblástica aguda	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	100,000 UFC
02	Linfoma de Burkitt	<i>Enterococcus faecalis</i>	100,000 UFC
03	Tumor de Wilms	<i>Streptococcus thoralensis</i>	100,00 UFC
04	Leucemia mieloide aguda	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	5,000 UFC
05	Histiocitosis de células de Langerhans	Negativo	0 UFC
06	Histiocitosis de células de Langerhans	<i>Candida albicans</i>	100,000 UFC
07	Osteosarcoma	Negativo	0 UFC
08	Leucemia linfoblástica aguda	Negativo	0 UFC

09	Sarcoma de células claras	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100,000 UFC
10	Rabdomiosarcoma	<i>Streptococcus mitis</i>	100,000 UFC

Tabla 1. Microorganismos aislados en muestras iniciales

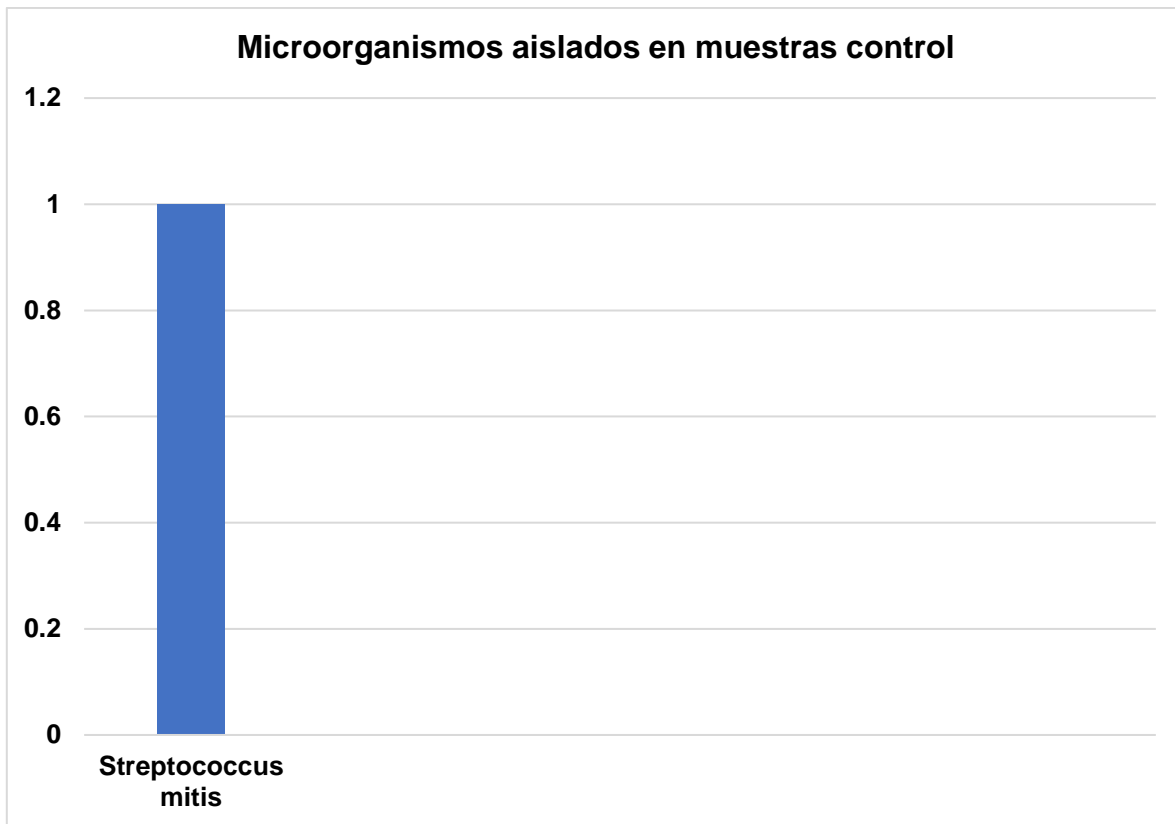


Grafica 3. Microorganismos aislados en muestras iniciales

La siguiente tabla muestra los microorganismos presentes en las muestras control después de la terapia con *Lactobacillus reuteri*.

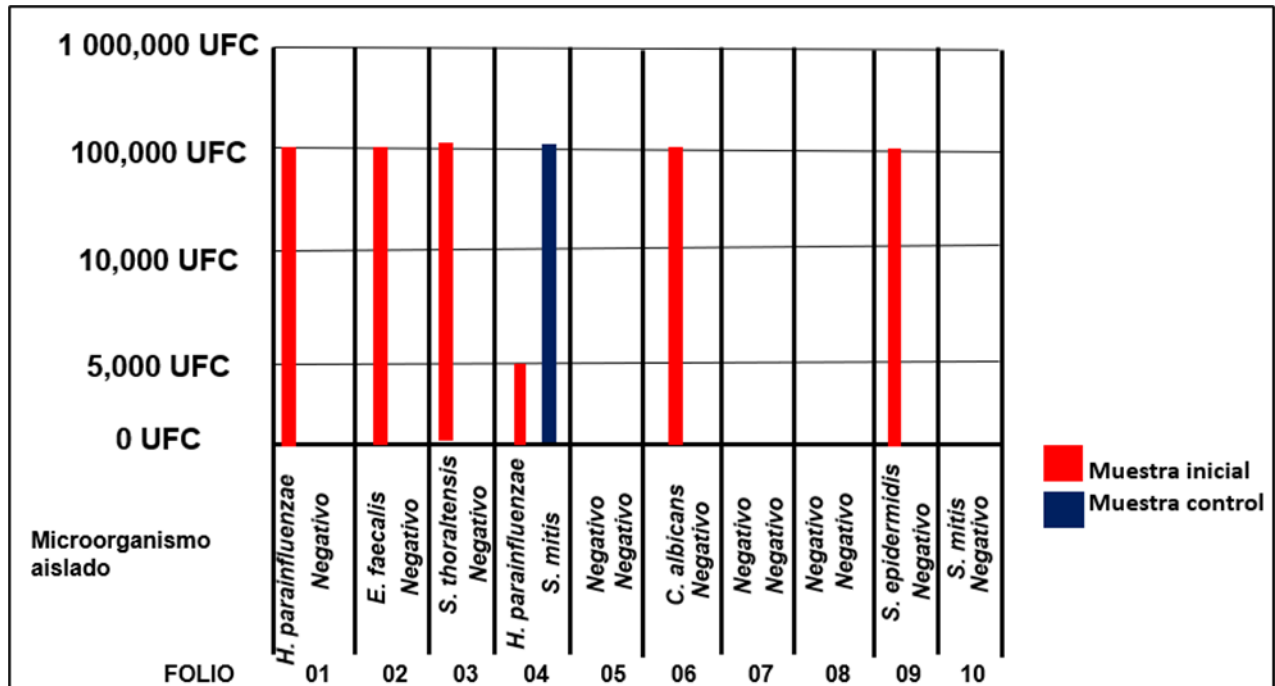
Folio del Paciente	Diagnóstico	Microorganismo aislado	UFC
01	Leucemia linfoblástica aguda	Negativo	0 UFC
02	Linfoma de Burkitt	Negativo	0 UFC
03	Tumor de Wilms	Negativo	0 UFC
04	Leucemia mieloide aguda	<i>Streptococcus mitis</i>	100,000 UFC
05	Histiocitosis de células de Langerhans	Negativo	0 UFC
06	Histiocitosis de células de Langerhans	Negativo	0 UFC
07	Osteosarcoma	Negativo	0 UFC
08	Leucemia linfoblástica aguda	Negativo	0 UFC
09	Sarcoma de células claras	Negativo	0 UFC
10	Rabdomiosarcoma	Negativo	0 UFC

Tabla 2. Microorganismos aislados en muestras control



Grafica 4. Microorganismos asilados en muestras control.

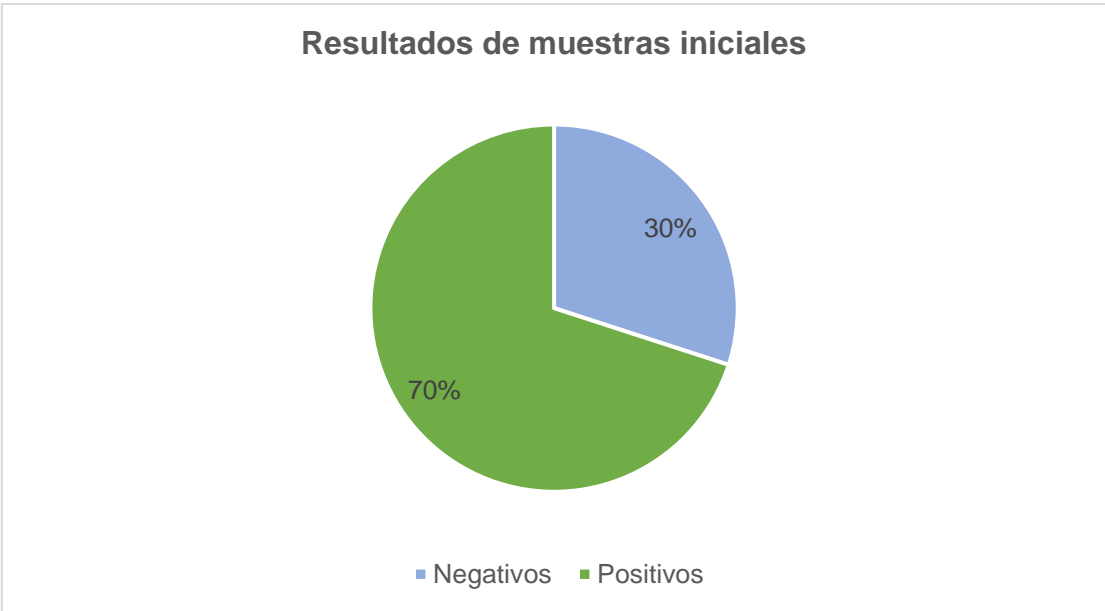
La siguiente grafica muestra la comparativa de los microorganismos aislados en muestras iniciales y las muestras control después del tratamiento con *Lactobacillus reuteri*.



Grafica.5 Microorganismos asilados en muestras iniciales y muestras control.

En las muestras iniciales tomadas previo al tratamiento con *Lactobacillus reuteri* se aislaron los microorganismos presentados en la gráfica 3, donde algunos cultivos iniciales no tuvieron crecimiento de colonias. Grafica 5

En las muestras control no hubo crecimiento de colonias bacterianas ni fúngicas solo en el paciente con el folio 04 donde hubo crecimiento de 100,000 UFC de *Streptococcus mitis*. Grafica 5



Grafica 5. Muestras positivas y negativas en cultivos iniciales previo al tratamiento con *Lactobacillus reuteri*



Grafica 6. Muestras positivas y negativas en cultivos control posterior al tratamiento con *Lactobacillus reuteri*

Discusión

Efimenco y cols. describen en su trabajo que una disbiosis en el microbioma de la cavidad oral puede traer como consecuencia el desarrollo de enfermedades bucodentales debido a una expresión de microorganismos patógenos. El estado de inmunosupresión de los pacientes oncohematológicos posterior a la quimioterapia puede exacerbar esta disbiosis como es el caso de los pacientes estudiados en este estudio los cuales presentaron mucositis oral en un estado neutropénico resultante de su quimioterapia, dicho estado neutropénico podría generar infecciones endógenas con microorganismos propios de la cavidad oral como los encontrados en las muestras basales de los pacientes de este estudio.

Cuevas y cols. describen como la mucositis oral es un efecto secundario común en pacientes que reciben quimio o radioterapia presentándose en un 40% de ellos o incluso en un 90% cuando la región tratada es cabeza y cuello, trayendo como resultado lesiones ulcerativas, dolorosas y eritematosas que causan efectos secundarios perjudiciales como disfagia y anorexia, dichos efectos perjudiciales fueron presentados por los pacientes analizados en este estudio los cuales fueron canalizados al servicio de estomatología pediátrica por presentar dolor, y en algunos casos dificultad para alimentarse.

Rubio y cols. nos mencionan como en el desarrollo de mucositis oral la ruptura del epitelio propicia la formación de exudado fibroso que favorece la aparición de pseudomembranas y úlceras que invitan a la colonización de estas placas por microorganismos oportunistas, siendo una fase que puede agudizarse con facilidad debido al estado de mielosupresión de los pacientes. Esto se confirma en nuestro estudio donde 1 paciente presentó signos de sobreinfección por *Candida* en las lesiones de mucositis oral.

Los pacientes participantes en este estudio presentaron las lesiones de mucositis oral a partir de los 7 días posteriores al inicio de la quimioterapia tal como lo menciona en su trabajo Rubio y colaboradores.

La mayoría de las terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la mucositis oral implementado en los centros hospitalarios son colutorios antisépticos y analgésicos como coadyuvantes en el tratamiento sintomatológico. El uso de probióticos en odontología como lo menciona Efimenco y colaboradores en su trabajo de investigación es una introducción reciente en el tratamiento de enfermedades bucodentales como caries y enfermedades periodontales como una terapia coadyuvante al tratamiento clínico, farmacológico y de auxiliares de higiene oral. Nosotros en nuestro estudio presentamos el uso de *Lactobacillus reuteri* como un tratamiento coadyuvante en mucositis oral en pacientes pediátricos oncohematológicos.

Los estudios del uso de probióticos en el tratamiento de mucositis oral son limitados y la bibliografía disponible no es extensa o descriptiva y solo hace referencia a su utilización como un tratamiento alternativo para el manejo de mucositis oral tal como lo mencionan Ramírez y colaboradores. Con nuestro estudio al exponer nuestros resultados queremos abrir nuevas líneas de investigación sobre el uso de probióticos en pacientes oncohematológicos y como repercuten en la sintomatología de mucositis oral secundaria a la quimioterapia y otras lesiones orales propensas a colonización de microorganismos oportunistas debido a un estado de inmunosupresión.

A partir de la definición de probióticos por la OMS en el año 2002 se han estudiado los distintos mecanismos de acción de estos y como tiene una repercusión benéfica en el organismo que los consume. Dichos mecanismos de acción se basan en la competencia por nutrientes contra microorganismos patógenos y espacios de adhesión con los posibles agentes patógenos, así como la degradación de toxinas, producción de sustancias antimicrobianas e inmunomoduladores locales y sistémicos como lo mencionan Gutiérrez y colaboradores en su trabajo de investigación. Por lo anteriormente mencionado en el presente estudio se justificó la utilización de *Lactobacillus reuteri* como un probiótico factible para su adhesión a mucosas orales como coadyuvante en el tratamiento de mucositis oral.

Judith y colaboradores en su trabajo mencionan como las lesiones de mucositis oral pueden verse exacerbadas y agravar su estado debido a factores como traumatismos o colonización microbiana. Es por ello que la utilización de probióticos, en específico *Lactobacillus reuteri* utilizados en el presente estudio se justifica debido a su mecanismo de acción, ya que al ser administrados de manera buco dispersable para que se encuentren presentes en las mucosas de la cavidad oral puede existir competencia por nutrientes y sitios de adhesión contra microorganismos patógenos evitando así la colonización de estos, lo que traerá en consecuencia una cicatrización por proliferación de las células epiteliales y el restablecimiento inmunológico del paciente como lo mencionan Rubio y colaboradores

Albán y colaboradores mencionan en su trabajo de investigación como los síntomas clínicos mejoran y la tasa de detección de *Candida albicans* disminuye con la utilización de terapia con probióticos en infecciones por este microorganismo oportunista, en el presente estudio corroboramos dicha hipótesis ya que en el paciente con el folio 06 que presento crecimiento positivo de colonias de *Candida albicans* en las lesiones de mucositis en su cultivo inicial posterior al tratamiento con *Lactobacillus reuteri* negativizó en crecimiento de *Candida* en su cultivo control.

La ingesta diaria de probióticos a corto plazo genera cambios significativos a corto plazo en el microbiota oral y a largo plazo una reducción en el crecimiento y desarrollo de microorganismos patógenos como lo menciona Efimenco y colaboradores. En este estudio experimental la terapia con *Lactobacillus reuteri* fue administrada por 5 días, y en un 90% de los pacientes participantes en el estudio se observó una reducción en el número de microorganismos presentes en las lesiones de mucositis después de administrar la terapia probiótica.

Como Albán y colaboradores mencionan en su estudio los probióticos no colonizan de manera permanente la cavidad oral al ser ingeridos, por ello es necesaria la administración continua de ellos con una dosis recomendada de 5 millones de unidades formadoras de colonias durante al menos 5 días por vía oral. En este estudio la administración de los probióticos fue por 5 días debido a que se ha observado en el Hospital para El Niño Poblano que el periodo crítico de las lesiones

de mucositis oral son los primeros 5 días a partir de su aparición, y la cantidad administrada fue 200 millones de unidades formadoras de colonias de *Lactobacillus reuteri*.

Sharma et al. realizó un estudio en el cual se ha implementado la utilización de probióticos como una terapia a la mucositis oral secundaria a quimioterapia o radioterapia donde hubo una mejoría en los pacientes estudiados reduciendo así el grado de mucositis oral, siguiendo esta línea nuestro estudio evalúa microbiológicamente la reducción de microorganismos presentes en las lesiones de mucositis correlacionado con una mejoría clínica, los resultados encontrados en los 10 pacientes evaluados fue una reducción de microorganismos en el 90% en muestras control y una evolución clínica favorable después de 5 días de tratamiento con *Lactobacillus reuteri*.

Cerda y colaboradores mencionan en su trabajo como el equilibrio entre simbiosis y patosimbiosis puede realizar una activación de vías citoprotectoras en las células epiteliales las cuales son dañadas al aparecer la mucositis oral posterior al tratamiento con quimio o radio terapia, regular a la baja la inflamación local, afectar la inmunidad innata y adaptativa y mejorar la permeabilidad de la barrera mucosa, además de contribuir a modular el metabolismo de los fármacos de quimioterapia. Los efectos benéficos mencionados por este autor fueron comprobados con la administración de la terapia probiótica de nuestro estudio donde la mejoría clínica se presentó en el 100% de los pacientes correlacionada con una disminución de microorganismos en un 90% de los pacientes.

Conclusiones

Los padecimientos oncohematológicos y su tratamiento causan repercusiones multiorgánicas y diversos efectos adversos. La mucositis oral es efecto secundario muy común durante el tratamiento con quimioterapia en estos pacientes, causando una serie de complicaciones que pueden repercutir en la evolución de su enfermedad como disfagia, anorexia y malestar general.

Es imperativo el uso de agentes terapéuticos para el manejo sintomatológico y clínico de la mucositis oral, en dicho tratamiento pueden verse implicados agentes como solución filadelfia, miel natural de abeja, clorhexidina en gel o enjuagues, o distintas presentaciones de geles comerciales utilizados para el alivio de úlceras orales.

El uso de probióticos en odontología ha tenido un auge en los últimos años como una terapia alternativa en distintas afecciones orales, como caries dental, gingivitis, periodontitis, periimplantitis y halitosis. Su utilización en el manejo de mucositis oral secundaria a quimioterapia ha sido poco descrita y aun se requieren más estudios para poder ser utilizados como una terapia concreta para dicho padecimiento, sin embargo teniendo en cuenta su mecanismo de acción como la lucha contra microorganismos patógenos por sitios de adhesión en mucosas y lucha por nutrientes se justifica y se sustenta su utilización con una terapia coadyuvante en el manejo de mucositis oral, regulando la microbiota oral evitando así la proliferación y colonización de microorganismos patógenos y oportunistas que aprovechan el estado de inmunosupresión del paciente oncohematológico para adherirse a las lesiones de mucositis en boca.

Lactobacillus reuteri es un microorganismo considerado como probiótico utilizado en odontología por los efectos benéficos que este genera en boca al regular la microbiota oral. Además de los múltiples beneficios que genera, su presentación comercial es de fácil acceso para la población por lo cual es una excelente opción para ser utilizado como terapia coadyuvante en el manejo de la mucositis oral.

En el presente estudio *Lactobacillus reuteri* en forma de tabletas bucodispersable con 200 millones UFC demostró ser efectivo para reducir el número de microorganismos presentes en las lesiones de mucositis oral llevando un tratamiento de una tableta diaria después de la cena y 30 minutos después de la higiene oral, dicha disminución de microorganismos en las lesiones se correlaciona con la mejoría clínica de los pacientes participantes en el estudio la cual se reflejó del 4 al 5 día, mejorando los signos y síntomas de mucositis oral, trayendo como beneficio que los pacientes pudieran tolerar la vía oral, retomar su dieta habitual, evitar sobreinfecciones de las lesiones ulceradas y mejorar su estado de ánimo al no presentar dolor .

Todos los beneficios mencionados con anterioridad que observamos en este estudio pudieron ayudar a que los pacientes pudieran seguir con el curso habitual de su tratamiento oncológico sin complicaciones.

Debido a todos los beneficios que el uso de probióticos trae consigo, se propone la administración de 1 tableta diaria de *Lactobacillus reuteri* bucodispersable en pacientes con mucositis oral cualquiera sea su grado siempre que este tolere la tableta en boca, además que puede ser una opción factible su administración en pacientes que tengan largas estadías hospitalarias y su condición médica o física limite la higiene oral, ya que al ser administrado dicho probiótico podrá evitar disbiosis de la cavidad oral previniendo caries dental, periodontopatías y halitosis teniendo en cuenta que su utilización es coadyuvante y no sustituye el cepillado oral ni auxiliares de higiene.

El presente estudio tiene como limitante la población muestra estudiada, ya que fue determinada de manera no probabilística y a conveniencia, sería conveniente realizar más estudios clínicos y microbiológicos con poblaciones más grandes donde pudieran realizarse estudios con grupos control para poder sustentar de manera más firme la utilización de *Lactobacillus reuteri* como una terapia coadyuvante efectiva en la regulación de la microbiota oral para una resolución favorable de la mucositis oral.

Bibliografía

1. Cuevas M. et.al. Tratamiento de la mucositis oral en pacientes oncológicos. Revisión de la literatura y experiencia en el Hospital General de México. Int. J. Odontostomat. [Internet] 2015. [citado el 27 de octubre de 2022] 9(2):289-294. Disponible en: [Tratamiento de la Mucositis Oral en Pacientes Oncológicos: Revisión de la Literatura y Experiencia en el Hospital General de México \(scielo.cl\)](#)
2. Rubio L, Fernández M.. REVISIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS DIRIGIDAS A LA PREVENCIÓN DE LA MUCOSITIS ORAL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS [Internet]. [EUE de Vitoria-Gasteiz]: Universidad del País Vasco; [citado el 27 de octubre de 2022]; 2018. Disponible en: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/27812/TFG_Rubio.pdf.
3. Judith E. Durlacher R.; Elad S. et. al. Oral mucositis. *Oral oncology*. [Internet] 2010. [citado el 25 de octubre de 2022] 46(6): 452-4562010. Disponible en: [j.oraloncology.2010.03.01220210505-9415-12h23vw-libre.pdf \(d1wgtxts1xzle7.cloudfront.net\)](#)
4. Ramírez N. Benavidez E.Santofimio D. et. al. Experiencia en el Manejo terapéutico de Mucositis Oral en el Centro Oncológico de un hospital en Colombia. RFS Revista Facultad de Salud. [Internet] 2015. [citado el 28 de octubre de 2022] 10(1):8–19. Disponible en: [Experiencia en el Manejo terapéutico de Mucositis Oral en el Centro Oncológico de un hospital en Colombia | RFS Revista Facultad de Salud \(journalusco.edu.co\)](#)
5. Gutiérrez R. Salas E. Cepas de bacterias probióticas como terapia coadyuvante en el tratamiento de la enfermedad periodontal. Revisión de la literatura. Revista Odontológica de Los Andes.;201813(1):62–78.

6. Orellana J, Morales V. Los probióticos y su relación en la odontología preventiva. *Avan C Salud Med*. [Internet] 2019. [citado el 25 de octubre de 2022] 6 (4):116-121. Disponible en: [Los-probioticos-y-su-relacion-en-la-odontologia-preventiva.pdf \(researchgate.net\)](#)
7. Probióticos en la prevención de caries. Efimenco N.Lamas M. *Salud mil*. [Internet] 2019 [citado el 3 de noviembre de 2022] 38(2):73-82 Disponible en: [Probióticos en la prevención de caries | Salud Militar \(revistasaludmilitar.uy\)](#)
8. Pedro Morales Ruiz JMGM. Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en la Odontología: Revisión bibliográfica. [Sevilla España]: Universidad de Sevilla; 2017. Disponible en: [idUS - Uso de probióticos, prebióticos y simbióticos en la odontología: revisión bibliográfica](#)
9. Angarita M. Probióticos y su relación con el control de caries. Revisión de tema. *Rev. Fac Odontol Univ Antioq* [Internet]. 2016. [citado el 3 de noviembre de 2022] 28(1):179–202. Disponible en: [PROBIÓTICOS Y SU RELACIÓN CON EL CONTROL DE CARIES. REVISIÓN DE TEMA/PROBIOTICS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CARIES CONTROL. A TOPIC REVIEW - ProQuest](#)
10. Albán M. Olivares A. Ramírez T. et al. Probióticos en Odontología [Internet]. [Piura Perú]: Universidad César Vallejo; 2020. Disponible en: <https://repositorio.ucv.edu.pe/handle/20.500.12692/71579>
11. Fierro C. Aguayo C. Lillo F. et. al. Rol de los Probióticos como Bacterioterapia en Odontología. Revisión de la Literatura. *Odontoestomatología* [Internet]. 2017;19(30):4–13. Disponible en: catalinaaguayo@gmail.com
12. Cereda E, Caraccia M, Caccialanza R. Probiotics and mucositis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2018;21(5):399–404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/mco.0000000000000487>

Anexos



Carta de consentimiento informado para participación en estudio de investigación.

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

"Evolución de pacientes pediátricos oncohematológicos con mucositis oral tratados con *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante."

El estudio que se realiza tiene como finalidad analizar la evolución de las lesiones de mucositis oral en pacientes pediátricos oncohematológicos tratados con *Lactobacillus reuteri* como una terapia coadyuvante esperando que las lesiones presentes en boca no sean invadidas por microorganismos dañinos y su resolución sea de manera favorable evitando complicaciones.

Se me ha notificado que la participación en el trabajo de investigación consiste la ingesta de probióticos en tabletas buco dispersables los cuales son microorganismos vivos que al ser administrados en cantidades adecuadas promueven efectos fisiológicos beneficiosos sobre la salud de quien los consume.

Se me ha notificado que se le tiene que tomar muestras a mi hijo (a) las cuales pueden ocasionar cierta molestia, y dichas muestras serán analizadas en el laboratorio clínico en busca de microorganismos. Dichos resultados con la finalidad de cumplir el objetivo del trabajo de investigación.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación de mi hijo (a) en el estudio.

La participación de mi hijo(a) no constituye un riesgo ya que solo se evaluará la evolución de las lesiones de mucositis tras la aplicación de la terapia con tabletas de probióticos.

Debo darle a mi hijo una tableta de probióticos que se disuelve en boca, una vez al día por 5 días después de los alimentos al final del día 30 minutos después de la higiene oral o de cualquier enjuague que utilice para asegurar que los probióticos hagan efecto.

La participación de mi hijo (a) en el estudio tendrá como beneficio el uso de una terapia probiótica por 5 días sin ningún costo además de instrucciones de higiene oral adecuadas para él/ella y orientación sobre tratamiento que su boca requiera de ser así.

Mi participación contribuirá en la recopilación de información que servirá en un futuro para poder desarrollar y aplicar nuevos y mejores programas de salud orientados a ayudar a personas con mucositis oral.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna que pudiera ser benéfica para la salud de mi hijo(a) así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se

llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo (a) del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención que recibe en el Hospital para el Niño Poblano.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se identificará a mi hijo (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia de mi representado (a) en el mismo.

EN CASO DE DUDAS O ACLARACIONES RELACIONADAS CON EL ESTUDIO PODRÁ DIRIGIRSE AL INVESTIGADOR PRINCIPAL: RESIDENTE EN ESTOMATOLOGÍA PEDIÁTRICA. DR. ALDO ALEJANDRO MOTA ROMERO

ME PODRE DIRIGIR AL TELEFONO: 22 81 19 09 07

Paciente Nombre y firma	Médico Nombre y firma
Testigo 1 Nombre y firma	Testigo 2 Nombre y firma



Carta de asentimiento informado para participación en estudio de investigación

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**



Nombre del estudio:

“Evolución de pacientes pediátricos oncohematológicos con mucositis oral tratados con *Lactobacillus reuteri* como coadyuvante.”

Lugar y fecha:

Hospital para el Niño Poblano, Cholula Puebla. Periodo de octubre 2022- junio 2023.

Hola, Soy el Dr. Aldo Alejandro Mota Romero, soy Dentista del servicio de Estomatología del Hospital para el Niño Poblano.

Te invito a participar conmigo en una una investigación en la cual colocamos unas tabletas dulces en tu boca para ayudarte a que las úlceras de tu boca mejores y no se infecten por microbios dañinos, si aceptas nos podrás ayudar para que más niños tengan una boca sana sin úlceras dolorosas e infecciones.

Marca la palomita verde si aceptas o la equis roja si no aceptas.

¡Esperamos muy felices tu ayuda!



SI ACEPTASTE Y DIJISTE **SI**, SE QUE LO HARAS MUY BIEN

MUCHAS GRACIAS¡!

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL INVESTIGADOR: _____

