



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA,**  
**ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y**  
**MEDICINA FÍSICA**

Estudio del Estado de Salud Bucodental y  
del Efecto de la Clorhexidina en  
Trasplantedos de Progenitores Hematopoyéticos

**D<sup>a</sup> Fuensanta López Castaño**

2015

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>20</b>
<b>II.A PRINCIPALES NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.....</b>	<b>20</b>
II.A.1 LEUCEMIAS.....	21
II.A.1.1 Definición e historia de las leucemias.....	21
II.A.1.2 Epidemiología.....	21
II.A.1.3 Clasificación de las principales leucemias.....	22
II.A.1.4 Manifestaciones clínicas de las leucemias.....	23
II.A.1.5 Manifestaciones bucodentales de las leucemias.....	24
II.A.2 LINFOMAS.....	27
II.A.2.1 Definición y clasificación.....	27
II.A.2.2 Epidemiología de los Linfomas.....	28
II.A.2.3 Manifestaciones clínicas.....	29
II.A.3 MIELOMAS.....	30
II.A.3.1 Definición y clasificación de los mielomas.....	30
II.A.3.2 Epidemiología de los mielomas.....	30
II.A.3.3 Manifestaciones clínicas.....	30
II.A.4 OPCIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN ENFERMEDAD.....	32
<b>II.B PRINCIPALES TRATAMIENTOS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.....</b>	<b>37</b>
II.B.1 CIRUGÍA.....	37
II.B.2 RADIOTERAPIA.....	38
II.B.3 QUIMIOTERAPIA.....	39
II.B.4 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.....	44
II.B.4.1 Historia y evolución del TPH.....	44
II.B.4.2 El trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Región de Murcia.....	46
II.B.4.3 Fundamentos del TPH.....	47
II.B.4.4 Indicaciones.....	48

II.B.4.5 Tipos de Trasplante.....	51
II.B.4.6 Procedimiento en el TPH.....	66
II.B.4.7 Futuro de los trasplantes hematopoyéticos.....	70
<b>II.C MANIFESTACIONES BUCODENTALES NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. ....</b>	<b>72</b>
II.C.1 GENERALIDADES.....	72
II.C.2 MANIFESTACIONES ORALES DERIVADAS DE LA RT.....	74
II.C.3 MANIFESTACIONES ORALES DERIVADAS DE LA QT.....	76
II.C.4 MANIFESTACIONES ORALES DERIVADAS DEL TPH. ....	78
II.C.4.1 Grupo del pre-acondicionamiento. Complicaciones orales. ....	81
II.C.4.2 Grupo de acondicionamiento. Complicaciones orales. ....	81
II.C.4.3 Grupo de recuperación hematopoyética. Complicaciones orales.....	81
II.C.4.4 Grupo de recuperación inmune. Complicaciones orales. ....	82
II.C.4.5 Complicaciones orales a largo plazo.....	82
II.C.5 MUCOSITIS. ....	84
II.C.5.1 Definición.....	84
II.C.5.2 Etiopatogenia.....	84
II.C.5.3 IMPORTANCIA DE LA MUCOSITIS. ....	90
II.C.5.4 FACTORES DE RIESGO. ....	91
II.C.5.5 Epidemiología. ....	93
II.C.5.6 Clínica de la mucositis.....	94
II.C.5.7 Valoración de la mucositis: Escalas de mucositis. ....	95
II.C.5.8 Tratamientos. ....	102
II.C.6 ALTERACIONES SALIVALES. ....	104
II.C.7 DISGEUSIA. ....	108
II.C.8 PATOLOGÍA CARIOSA.....	110
II.C.8.1 Asociada a la RT.....	111
II.C.8.2 Patología periodontal. ....	112
II.C.9 INFECCIONES.....	113
II.C.10 EICH.....	115
II.C.11 USO DE ANTISÉPTICOS. ....	117

II.C.12 CLORHEXIDINA. ....	121
II.C.12.1 Métodos de uso. ....	125
II.C.12.2 Efectos secundarios de la clorhexidina. ....	126
II.C.13 STREPTOCOCCOS MUTANS Y LACTOBACILLUS. ....	128
II.C.14 MÉTODOS DE CULTIVO: CRT- BACTERIA. ....	130
<b>II.D OTRAS CONSIDERACIONES CLÍNICAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. ....</b>	<b>135</b>
II.D.1 DOLOR. ....	135
II.D.1.1 Definición del dolor. ....	135
II.D.1.2 Incidencia del dolor. ....	135
II.D.1.3 Valoración del dolor. ....	136
II.D.1.4 Tratamiento del dolor. ....	139
II.D.1.5 Neutropenia. ....	142
II.D.2 NUTRICIÓN. ....	144
II.D.3 NEUROTOXICIDAD. ....	147
<b>II.E PAPEL DEL ODONTÓLOGO EN LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS. ....</b>	<b>149</b>
II.E.1 ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO. ....	150
II.E.2 DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO. ....	155
II.E.3 DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO. ....	158
<b><u>III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS. ....</u></b>	<b><u>161</u></b>
<b>III.A OBJETIVOS. ....</b>	<b>163</b>
<b><u>IV. MATERIAL Y MÉTODO. ....</u></b>	<b><u>166</u></b>
<b>IV.A MATERIAL. ....</b>	<b>166</b>
IV.A.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO. ....	166
IV.A.1.1 Criterios de inclusión. ....	166
IV.A.1.2 Criterios de exclusión. ....	167
IV.A.2 MUESTRA DEL ESTUDIO. ....	168
IV.A.3 MARCO DE ESTUDIO. ....	171
IV.A.3.1 Parámetros estudiados. ....	171
IV.A.4 EXPLORACIÓN CLÍNICA. PRIMERA VISITA. ....	173

IV.A.5 EXPLORACIÓN CLÍNICA EN PERIODO DE AISLAMIENTO.....	180
IV.A.6 APLICACIÓN PRODUCTOS DEL ESTUDIO. ....	181
IV.A.7 RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE CULTIVO . ....	183
IV.A.8 REGISTRO DOLOR.....	185
IV.A.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	186
<b>IV.B MÉTODO.....</b>	<b>189</b>
IV.B.1 TRÁMITES ADMINISTRATIVOS PREVIOS.....	189
IV.B.2 RECOGIDA DE DATOS Y APLICACIÓN DE PRODUCTOS. ....	189
IV.B.2.1 Tipo de estudio. ....	189
IV.B.2.2 Duración del tratamiento.....	190
IV.B.2.3 Distribución aleatoria de los tratamientos.....	190
IV.B.2.4 Responsabilidad y justificación de la medicación. ....	190
IV.B.2.5 Protocolo de actuación. ....	190
<b><u>V. RESULTADOS.....</u></b>	<b><u>204</u></b>
<b>V.A ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES. ....</b>	<b>204</b>
V.A.1 VARIABLES GENERALES.....	204
V.A.1.1 Género. ....	204
V.A.1.2 Edad. ....	205
V.A.1.3 Tipo de neoplasia hematológica.....	207
V.A.1.4 Tratamiento previo al trasplante. ....	208
V.A.1.5 Tipo de trasplante realizado.....	212
V.A.1.6 Fuente de progenitores hematopoyéticos. ....	214
V.A.2 SUPERVIVENCIA AL TRASPLANTE. ....	216
V.A.3 LESIONES ORALES.....	218
V.A.4 PATOLOGÍA CARIOSAS.....	221
V.A.4.1 Número de caries. ....	221
V.A.4.2 Ausencias dentales. ....	224
V.A.4.3 Número de obturaciones. ....	229
V.A.4.4 Índice C.A.O. o C.A.O.D.....	233
V.A.4.5 Índice C.A.O.M.....	235

V.A.4.6 Índice C.A.O.S. ....	239
V.A.4.7 ÍNDICE DE RESTAURACIÓN (I.R.).....	241
V.A.5 PATOLOGÍA PERIODONTAL .....	245
V.A.5.1 Índice de placa de O'Leary y cols. (I.P.).....	245
V.A.5.2 Índice de necesidades de tratamiento periodontal (C.P.T.I.N.). ....	247
V.A.6 PATOLOGÍA SALIVAL.....	254
V.A.6.1 Test de saliva global basal (TSG I) .....	254
V.A.6.2 Test de saliva global estimulada (TSG II) .....	255
V.A.6.3 pH.....	256
V.A.7 SITUACIÓN Y NECESIDAD DE TRATAMIENTO DE LOS DIENTES PREVIO AL TPH.....	257
V.A.7.1 Incisivos. ....	258
V.A.7.2 Caninos .....	262
V.A.7.3 Premolares.....	264
V.A.7.4 Molares .....	267
V.A.8 VARIABLES ESPECÍFICAS DEL TPH.....	270
V.A.8.1 Mucositis oral durante el TPH.....	270
V.A.8.2 Número de neutrófilos durante el TPH .....	274
V.A.8.3 Alimentación durante el trasplante.....	275
V.A.8.4 Tratamiento aplicado durante el TPH .....	276
V.A.8.5 Cultivos durante el TPH.....	279
V.A.8.6 Tratamiento analgésico durante el TPH .....	285
V.A.8.7 Registro del dolor.....	286
<b>V.B ESTUDIO ANALÍTICO O INFERENCIAL DE LOS DATOS OBTENIDOS .....</b>	<b>290</b>
V.B.1 GENERALIDADES .....	290
V.B.2 GÉNERO Y EDAD .....	291
V.B.3 PATOLOGÍA PREVIA Y TPH .....	298
V.B.4 PATOLOGÍA BUCODENTAL .....	300
V.B.5 PROTOCOLO PREVENTIVO ADMINISTRADO.....	305
V.B.6 MUCOSITIS .....	307

V.B.7 CULTIVOS .....	319
V.B.8 NEUTRÓFILOS.....	322
V.B.9 ALIMENTACIÓN .....	325
V.B.10 ANALGESIA.....	326
V.B.11 DOLOR.....	328
<b><u>VI. DISCUSIÓN.....</u></b>	<b>335</b>
<b>VI.A GENERALIDADES: .....</b>	<b>335</b>
<b>VI.B VARIABLES GENERALES.....</b>	<b>339</b>
VI.B.1 GÉNERO.....	339
VI.B.2 EDAD.....	342
VI.B.3 PATOLOGÍA PROPIA DEL TRASPLANTE.....	347
VI.B.3.1 PATOLOGÍA PREVIA.....	347
VI.B.3.2 TIPO DE TRASPLANTE.....	348
VI.B.3.3 QT Y RT .....	353
VI.B.4 SUPERVIVENCIA.....	355
VI.B.5 ESTADO SALUD BUCODENTAL PREVIA AL TPH .....	356
VI.B.5.1 LESIONES ORALES .....	356
VI.B.5.2 PATOLOGÍA CARIOSA .....	360
VI.B.5.3 NÚMERO DE CARIES .....	360
VI.B.5.4 AUSENCIAS. ....	365
VI.B.5.5 OBTURACIONES. ....	369
VI.B.5.6 INDICES CAO, CAOS Y CAOM.....	372
VI.B.5.7 INDICE DE RESTAURACIÓN.....	376
VI.B.5.8 NECESIDAD DE TRATAMIENTO.....	381
VI.B.5.9 INCISIVOS Y CANINOS.....	381
VI.B.5.10 PREMOLARES.....	382
VI.B.5.11 MOLARES.....	383
VI.B.5.12 PATOLOGÍA PERIODONTAL.....	386
VI.B.5.13 INDICE DE PLACA.....	386

VI.B.5.14 INDICE C.P.T.I.N. ....	388
VI.B.5.15 PATOLOGÍA SALIVAL .....	392
VI.B.5.16 TSGI Y TSGII .....	392
VI.B.5.17 pH SALIVAL .....	394
VI.B.5.18 ESTADO DE SALUD BUCODENTAL DURANTE EL TPH .....	395
VI.B.5.19 TRATAMIENTO APLICADO PARA LA MUCOSITIS.....	395
VI.B.5.20 MUCOSITIS .....	400
VI.B.5.21 CULTIVOS .....	412
VI.B.5.22 ALIMENTACIÓN .....	417
VI.B.5.23 ANALGESIA.....	419
VI.B.5.24 DOLOR .....	420
VI.B.5.25 NEUTROPENIA.....	422
<b><u>VII. CONCLUSIONES .....</u></b>	<b>425</b>
<b><u>VIII. ANEXOS .....</u></b>	<b>428</b>
<b>VIII.A HISTORIA CLÍNICA. ....</b>	<b>428</b>
<b>VIII.B CONSENTIMIENTO INFORMADO.....</b>	<b>431</b>
<b><u>IX. BIBLIOGRAFÍA .....</u></b>	<b>432</b>





## **ABREVIATURAS**

AINE: Fármaco antiinflamatorio no esteroideo.  
AIR: Acondicionamiento de intensidad reducida.  
ALO: Trasplante alogénico.  
AMA: Acondicionamiento mieloablativo.  
ANC: Recuento absoluto de neutrófilos.  
AUTO: Trasplante autólogo.  
CDV: Calidad de Vida.  
CHX: Clorhexidina.  
CID: Coagulación intravascular diseminada.  
CM: Células madre.  
CMH: Células madre hematopoyéticas.  
CMV: Citomegalovirus.  
COX: Ciclooxigenasa.  
CPH: Células progenitoras hematopoyéticas.  
CPTIN: Índice de necesidades de tratamiento periodontal.  
CRT: Caries risk test  
CTC: Common Toxicity Criteria.  
DMS: Diferencia mínima significativa.  
DNE: Donantes no emparentados.  
EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation.  
EICH: Enfermedad injerto contra hospedador.  
EICHA: Enfermedad injerto contra hospedador agudo.  
EICHC: Enfermedad injerto contra hospedador crónico.  
EVA: Escala analógica visual.  
FCR: Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (quimioterapia de combinación).  
FEC-G: Factor de crecimiento de colonias de granulocitos  
FHCRC: Instituto de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson.  
FRO: Formas reactivas de oxígeno.  
GR: Glóbulos rojos  
GUNA: Gingivitis ulceronecrotizante aguda.  
Gy: Gray (unidad de dosis absorbida).  
HLA: Human Leukocyte Antigen.  
HRS: Células Hodgkin / Reed-Sternberg.  
IBMTR: Internacional Bone Marrow Transplantation Registry.  
IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry.  
ICT: Irradiación Corporal Total.  
IL: Interleukina.  
IP: Índice de Placa.  
IR: Índice de Restauración.  
ISOO: International Society of Oral Oncology  
LA: Leucemia Aguda.

LB: Lactobacilos.  
LC: Leucemia Crónica.  
LLA: Leucemia linfoide aguda  
LLC: Leucemia linfoide crónica.  
LMA: Leucemia mieloide aguda.  
LMC: Leucemia mieloide crónica.  
LNH: Linfomas no Hodgkin.  
MASCC: Annual Meeting on Supportive Care in Cancer.  
MHC: Major Histocompatibility Complex  
MM: Mieloma Múltiple.  
MMP: Metaloproteínas de matriz.  
MO: Médula ósea.  
NCI: National Cancer Institute (Instituto Nacional del Cáncer de EEUU).  
NF-kB: Factor nuclear Kappa.  
NK: Natural Killer.  
NT: Necesidad de tratamiento.  
OMI: Oral Mucositis Index (Índice de la mucositis oral).  
OMRS: Oral Mucositis Rating Scale (Escala de valoración de la mucositis).  
OMS: Organización Mundial de la Salud.  
OPG. Ortopantomografía.  
PH: Progenitores Hematopoyéticos.  
QT: Quimioterapia.  
RAR: Raspado y alisado radicular.  
RC: Remisión completa.  
RC1: Primera remisión completa.  
RC2: Segunda remisión completa .  
REAL: Revised European-American Lymphoma Classification.  
REC: En recidiva.  
REDMO: Red Española de Donantes de Médula Ósea.  
REL: Registro Español de Leucemias.  
RT: Radioterapia.  
RTOG/EORTC: Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer.  
SCU: Sangre de Cordón Umbilical.  
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.  
SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad.  
SM: Streptococcus Mutans.  
SMD: Síndrome mielodisplásico.  
SNC: Sistema Nervioso Central.  
SP: Sangre Periférica.  
SPSS.: Statistical Package for the Social Sciences.  
SRV: Supervivencia.  
T.C.: Tomografía computerizada.  
TGF: Factor de transformación del epitelio.  
TNF: Factor de necrosis tumoral.  
TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos.  
TSG: Test de saliva global.  
UCI: Unidad de Cuidados intensivos.  
VEB: Virus de Epstein-Barr.  
VHS: Virus del Herpes Simple.

UNIVERSIDAD DE  
MURCIA



## **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y  
Medicina Física.**

**TESIS DOCTORAL**

**“Estudio del estado de salud bucodental y del  
efecto de la clorhexidina en trasplantados de  
progenitores hematopoyéticos”.**

**Fuensanta López Castaño**

**2015**



### **AGRADECIMIENTOS**

*A los pacientes del estudio, y al Servicio de Oncología del Morales Meseguer, por su colaboración y por permitirme realizar este trabajo.*

*A mis directores, el Profesor D. Ricardo Oñate Sánchez, la profesora Dña. M<sup>a</sup> Carmen Cabrerizo Merino y el Profesor D. Manuel Canteras por su tiempo, su dedicación y su apoyo en este largo camino.*

*A toda mi gran familia, porque todos han puesto su grano de arena en este trabajo, gracias por su paciencia, por sus palabras de aliento y por su ayuda.*

*A mis amigos, por ser también mi familia.*



*A Andrés, mi  
compañero de viaje y a  
Martín, el nuevo  
pasajero.*



# I. INTRODUCCIÓN.

---



## I. INTRODUCCIÓN.

Dos rasgos característicos definen al cáncer: el crecimiento celular no regulado y la invasión hística/metástasis. El crecimiento celular no regulado sin invasión es una característica de las *neoplasias benignas*. El término cáncer es sinónimo de *neoplasia maligna*. A los cánceres de tejidos epiteliales se les denomina *carcinomas*; a los cánceres de tejidos no epiteliales (mesenquimatosos) se les denomina *sarcomas*. Los cánceres que provienen de células hematopoyéticas o linfoides reciben el nombre de leucemias o linfomas (1).

La primera referencia histórica de un tumor la hizo Herodoto (520 AC) al describir el cáncer de mama que padecía Atosa esposa de Darío I, rey de Persia. El término carcinoma fue acuñado en la Antigua Grecia. A partir de Hipócrates (460 AC) se emplean los términos carcinos y carcinomas para la descripción de tumores. La medicina hipocrática continuará durante siglos, con escasas variaciones en sus fundamentos y con las aportaciones de los grandes médicos Galeno, Plinio, Dioscorides, Apolonio, etc., adaptadas y corregidas en su caso por los grandes médicos del Islam, Averroes, Abenzoar, Maimónides, Abulqasim y Ali al-Husayn ben Allah ibn Sina (Avicena) que ejercían sus magisterios en Bagdad, Damasco, Basora y Córdoba (2).

En la actualidad el cáncer es uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia, letalidad, el sufrimiento humano que provoca, los recursos sanitarios implicados en su asistencia, y los numerosos interrogantes existentes sobre su etiología (2). Supone la segunda causa de muerte más común en los Estados Unidos (3). y en España, desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres. (4)

Basándonos en las tasas de cáncer durante el período 2003-2005, se estima que más del 40% de las personas que nazcan hoy serán diagnosticado de cáncer en algún momento de su vida. (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se producen 9 millones de casos nuevos de cáncer cada año, 6,7 millones de muertes anuales por esta causa y casi 25 millones de personas vivas con la enfermedad a los 3 años del diagnóstico (5). Además, predice que para 2020 habrá unos 10 millones de muertes por cáncer, de los cuales 7-8 millones se localizaron en

los países en desarrollo, mientras que la cifra para los países industrializados estará entre 2-3 millones (6)

Por otra parte, se producirá un ligero descenso en la mortalidad por cáncer entre los jóvenes en el mundo industrializado, pero esto será compensado por el creciente tamaño de la población envejecida, con una alta tasa de incidencia de cáncer en los mayores de 75 años (6). Lo cual no es de extrañar ya que el perfil de edad de los pacientes con cáncer en el mundo industrializado está cambiando: en 2025, mientras que un 20-25% de la población tendrá más de 65 años, el 50-60% de los que mueren de cáncer serán mayores de 75 años (6).

El sistema hematopoyético está compuesto por tres componentes celulares: los glóbulos rojos que transportan oxígeno desde los pulmones a los tejidos, los glóbulos blancos que protegen contra la infección y las plaquetas que intervienen en la hemostasia. Anomalías de la producción o la función de estas células dan lugar a enfermedades hematológicas (7). Por tanto, las neoplasias hematológicas no son sino procesos malignos que afectan a los diversos tipos celulares implicados en el sistema hematopoyético (8), y entre las que se engloban las leucemias, los linfomas y los mielomas múltiples.

El tratamiento de las neoplasias hematológicas incluye distintas modalidades terapéuticas como son la: **cirugía**, útil en el diagnóstico, en el estudio de la extensión, como método curativo o de reducción tumoral y como terapéutica paliativa, la **radioterapia**, que también puede cumplir funciones curativas de reducción tumoral o paliativas, al igual que la **quimioterapia**, que es el arma principal del especialista en oncología médica y por último, el **trasplante de progenitores hematopoyéticos** (TPH) (9).

El TPH es una técnica terapéutica utilizada para regenerar el tejido hematopoyético cuya función es insuficiente, bien por una enfermedad primaria de la médula ósea o por haber recibido un tratamiento quimio y/o radioterápico intensivo. Los motivos, por tanto, para realizar un TPH serían la existencia de una enfermedad primaria del sistema hematopoyético o la presencia de una enfermedad tumoral que sea curable con dosis muy altas de quimio/radioterapia, tratamiento que necesita rescate de la función hematopoyética (9).

Debido a la toxicidad de estos tratamientos empleados en las neoplasias, el control del paciente requiere no sólo controlar las complicaciones derivadas de la enfermedad, sino también aquellas producidas como efectos adversos del tratamiento

antineoplásico. Entre los efectos adversos a nivel sistémico más comunes del tratamiento destacan las náuseas, el vómito y la mielosupresión (10). Sin embargo, también las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer. La radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar ocasionando xerostomía, enfermedades dentales y osteorradionecrosis (11,12, 13, 14). Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, dolor, hemorragia, e infección local, que puede llegar, en neutropenias profundas, a diseminarse sistémicamente (11, 12, 13, 15). Los procesos infecciosos en este tipo de pacientes suelen ser graves, rápidamente progresivos, y pueden poner en peligro la vida, ya que los microorganismos, agentes infecciosos que no suelen ser problemáticos en la persona inmunocompetentes, pueden ser patógenos importantes en el paciente comprometido (3).

En las complicaciones orales de los pacientes oncológicos la salud bucodental previa del paciente juega un papel importante (12, 13, 16) ya que, por ejemplo, la enfermedad periodontal activa, o afecciones periapicales pueden verse agravadas durante el periodo de mielosupresión resultante al tratamiento de las neoplasias (12, 13). De modo que, pacientes con enfermedad periodontal crónica pueden desarrollar enfermedades agudas, y sus consecuentes secuelas sistémicas, sin que se detecten signos inflamatorios debido a la mielosupresión (12), y aquellos pacientes con prótesis desajustadas pueden sufrir traumas en la mucosa bucal y una posterior invasión microbiana de las lesiones (12) Todas estas alteraciones sistémicas y orales pueden además repercutir, en ocasiones, en el estado nutricional del paciente (17).

Para evitar el desarrollo de posibles complicaciones, es necesaria una intervención dental preventiva que debería realizarse antes del inicio del tratamiento oncológico, eliminando posibles focos infecciosos e instruyendo al pacientes en una correcta higiene bucodental (13,18). Por todo esto es muy importante que, una vez establecido el diagnóstico de cáncer, su tratamiento se entienda como una colaboración interdisciplinaria en la que el odontólogo debe formar parte, debido a las múltiples manifestaciones bucodentales derivadas de la propia enfermedad o de su tratamiento y que en ocasiones pueden llegar a poner en peligro la aplicación del tratamiento oncológico o la propia vida del paciente.

De este modo, la reducción en la incidencia de cáncer y mortalidad será el resultado de una estrategia amplia de medidas de prevención, sistemas de detección y aplicación de tratamiento (3).



## **II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

---





## II.A Principales neoplasias hematológicas.

---



## **II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

### **II.A PRINCIPALES NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.**

Las neoplasias hematológicas son procesos malignos que afectan a los diversos tipos celulares implicados en el sistema hematopoyético (8). Las leucemias, los linfomas y los mielomas, constituyen en su conjunto el quinto tipo de cáncer en frecuencia de presentación y el segundo en mortalidad (4, 5).



## II.A.1 LEUCEMIAS.

### II.A.1.1 Definición e historia de las leucemias.

En 1845 Virchow realizó las que se consideran primeras descripciones de los cuadros leucémicos. Un año después, el propio Virchow publicó algunos detalles sobre las características anatomopatológicas de las leucemias, interpretando que tales enfermedades, tenían su origen en aumentos incontrolados de la producción de células sanguíneas por parte de la médula ósea, y describiendo una entidad en la cual la relación entre los corpúsculos rojos y los incoloros era inversa a la normal. Fue él, quien acuñó el término de *weisses blutt* o *sangre blanca* (17, 19). Las leucemia constituyen un grupo heterogéneo de procesos neoproliferativos que se caracterizan por una expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas transformadas, que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y otros órganos. (20). Por tanto, lo que define a las Leucemias no es únicamente el incremento de células atípicas que escapan a los mecanismos normales de regulación de la hematopoyesis, sino también el fracaso de la función normal de la médula ósea. (17). De hecho, en su diagnóstico, no es necesario que el recuento de leucocitos se encuentre elevado, y más de la mitad de los pacientes, tiene una cifra inicial de leucocitos menor de  $10.000/\text{mm}^3$ , con o sin células blásticas en sangre periférica. Usualmente se presenta anemia y trombocitopenia en el momento del diagnóstico, pero éste se establece de forma definitiva, por la presencia de más del 25 % de blastos en la médula ósea.

### II.A.1.2 Epidemiología.

A nivel mundial, la incidencia de la enfermedad según datos de la literatura internacional es de 3,5/100.000 habitantes y constituye la vigésima causa de muerte entre todos las neoplasias malignas (21).

Según el Registro Español de Leucemias (REL) afecta a 12 hombres y 8,6 mujeres por cada 100.000 habitantes y año. Estos datos, sitúan a España por encima de la incidencia media en la Comunidad Europea que, según la OMS, se encuentra de 8,6 hombres y 5,5 mujeres por cada 100.000 habitantes y año. La edad media del diagnóstico de la leucemia es de 60,8 años. Por grupos de edad, el 58,2% se

diagnostican a pacientes mayores de 64 años. Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) suelen ser diagnosticados a una edad más avanzada (72,3 años) mientras que las Leucemias Agudas Mieloides aparecen en personas jóvenes (27,7 años) (4).

En total, el REL ha contabilizado 3.595 casos de leucemia en un año: un 54,5% de hombres y un 45,5% de mujeres. Por tipo de leucemia, las más habituales son las Leucemias Linfáticas Crónicas, la Leucemia Aguda Mieloide y los Síndromes Mielodisplásicos. En cuanto a la mortalidad, el número de muertes por Leucemias en 2006 fue de 1782 para los hombres y de 1353 para las mujeres (4).

### **II.A.1.3 Clasificación de las principales leucemias.**

Pueden clasificarse de acuerdo con su origen o con el tipo celular que se maligniza. Según el origen, las leucemias pueden ser de novo, cuando no se puede identificar una enfermedad subyacente predisponente, o secundarias, cuando aparecen como complicación de otros trastornos previos, como los linfomas, mielomas múltiples u otros tumores sólidos (de mama, ovario) (17, 22). Según el tipo celular que prolifere, las leucemias pueden ser linfoblásticas, no linfoblásticas (mieloblásticas), mixtas o indiferenciadas. Las mieloblásticas, a su vez, pueden ser: mieloide, monocítica, eritroide o megacariocítica, según se trate de una u otra serie celular malignizada (22), y pueden ser agudas o crónicas según el grado de diferenciación de las células afectadas. Aunque su curso es habitualmente agudo, la inmadurez de la célula que prolifera es lo que define a una leucemia como aguda y la distingue de las leucemias crónicas, que afectan a células más diferenciadas de la hemopoyesis. (22)

En la LMA se encuentra afectada una gran variedad de glóbulos blancos, granulocitos, monocitos y plaquetas que al igual que en la LLA, se acumulan en la médula ósea, reemplazando a las células normales para después diseminarse al resto del organismo (23). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye un grupo heterogéneo de trastornos linfoides debido a la expansión clonal de linfocitos inmaduros en la médula, la sangre y otros órganos. (24)

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno clonal que surgen en las células madre hematopoyéticas, que se caracteriza por la desregulación de la producción de un linaje particular de células maduras mieloide con diferenciación bastante normal. El cromosoma Filadelfia está invariablemente asociado a este

trastorno (24, 25). Por su parte, la leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno crónico linfoproliferativo, con la expansión clonal de células maduras, linfocitos funcionalmente incompetentes (24).

#### **II.A.1.4 Manifestaciones clínicas de las leucemias.**

##### **➤ Leucemia linfocítica aguda.**

Como en cualquier tipo de LA, las manifestaciones clínicas dependen, por una parte, de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica y, por otra, de la de los distintos órganos y tejidos (26, 27)

##### **➤ Leucemia mieloide aguda.**

La expresividad clínica no se distingue mayormente de la expuesta en la LLA. Debe destacarse la frecuente aparición de graves manifestaciones hemorrágicas, derivadas de la coagulación intravascular diseminada (CID). El diagnóstico se realiza fundamentalmente por el examen morfológico de la sangre periférica o del aspirado medular (26). Los síntomas constitucionales incluyen astenia, debilidad, pérdida de peso, y sudoración nocturna. Los síntomas derivados de la infiltración de la médula ósea con desplazamiento de la serie roja da lugar a anemia; secundaria a la alteración de la serie blanca aparecen cuadros de infecciones (fiebre), y la alteración de la serie plaquetaria diátesis hemorrágica (púrpura, epistaxis, gingivorragias etc. ). La infiltración medular también se puede producir en otros órganos o tejidos (hepatomegalia, hipertrofia...), la piel y menos frecuentemente el SNC (26).

##### **➤ Leucemia Linfocítica Crónica.**

En más de la mitad de los casos el diagnóstico se realiza de forma casual. Los síntomas más frecuentes son adenopatías generalizadas, astenia y pérdida de peso. No es infrecuente una historia previa de infecciones recurrentes, causadas por la hipogammaglobulinemia que suelen presentar estos enfermos (26). Lo más característico es la presencia de una linfocitosis absoluta que varía de 5 a 500 x 10<sup>9</sup>/L, pero en la mayoría de los casos es superior a 20 x 10<sup>9</sup>/L. En el 20% de los pacientes se halla anemia o plaquetopenia. Un 10-25% de los casos desarrollan anemia



hemolítica autoinmune, que en ocasiones se pone de manifiesto al iniciar el tratamiento. La trombopenia autoinmune es poco frecuente (2%), y la aplasia pura de la serie roja y neutropenia autoinmune son todavía más raras (26).

Las complicaciones más frecuentes son las infecciones sobre todo respiratorias, los fenómenos autoinmunes (anemia hemolítica autoinmune), la transformación de la célula B leucémica en un linfoma maligno o las segundas neoplasias (26).

➤ **Leucemia mieloide crónica.**

Es de instauración lenta, con síntomas inespecíficos secundarios al hipermetabolismo provocado por el aumento del recambio granulocítico o bien por molestias en relación con la esplenomegalia. Otras veces, el cuadro clínico se debe a crisis de gota, dolores óseos o litiasis renal. El dato más característico de la exploración física es la esplenomegalia palpable (26). Otro síntoma puede ser la coagulopatía intravascular diseminada (CID), muy frecuente en la leucemia promielocítica, agravando así la tendencia hemorrágica por la trombopenia (26).

### **II.A.1.5 Manifestaciones bucodentales de las leucemias.**

Las principales enfermedades hematológicas que cursan con manifestaciones en la cavidad oral son: anemias, policitemias, granulocitopenias, agranulocitosis y leucemias (20).

Las primeras investigaciones sobre las manifestaciones bucales fueron realizadas por Glickman y Smulow, en 1941, quienes describieron fundamentalmente los cambios gingivales producidos por esta enfermedad (20), siendo los hallazgos orales que se observaban con más frecuencia: sangrado, ulceraciones, petequias, infecciones e hipertrofia gingival. (20)

Little establece en un cuadro los principales signos y síntomas de la leucemia (28) (Cuadro 1)

SIGNOS	SÍNTOMAS
Absceso pulpar	Disnea
Aumento del tamaño de las amígdalas	Palpitaciones
Gingivorragia	Fiebre
Palidez	Debilidad
Linfadenopatía	Infecciones recidivantes
Petequias	Gingivorragia espontánea
Equimosis	Pérdida de peso
Hiperplasia gingival	Dolor de garganta
Úlceras bucales	Dolores musculares
Pérdida de dientes	

Cuadro 1: Principales signos y síntomas de las leucemias según Little.

Dentro de los efectos de la enfermedad sobre la cavidad oral, las manifestaciones bucales pueden ser primarias, se atribuyen directamente al infiltrado celular leucémico o secundarias a la irritación por factores locales o a los efectos de los tratamientos a los que son sometidos estos pacientes (20) y que se comentarán más adelante.

Las principales alteraciones de la cavidad bucal se establecen en el periodonto, en el que las células leucémicas pueden infiltrar la encía y, con menor frecuencia, el hueso alveolar, de lo que resulta un agrandamiento gingival. Esto es debido a la infiltración de células en el corion gingival, el cual crea falsas bolsas, en las que se acumula la placa bacteriana, lo cual produce una reacción inflamatoria secundaria que también contribuye al agrandamiento de la encía, de modo que el engrosamiento gingival puede deberse a la infiltración leucémica o a la hiperplasia reactiva (20)

Al examen físico, en los comienzos de la enfermedad, la encía toma un color rojizo intenso, con un margen gingival redondeado, tenso. Luego produce un aumento de tamaño de la papila interdental, cubriendo en parte la corona de los dientes. En la leucemia se altera la respuesta a la irritación; de modo que el componente celular del exudado inflamatorio difiere del que se presenta en pacientes no leucémicos (20) y además de las células inflamatorias normales, hay infiltración pronunciada de células leucémicas en ganglios, bazo. Esto se traduce en cambios

degenerativos de la encía, anteriormente mencionados, como: tonalidad rojo-azulada, consistencia marcadamente esponjosa y, lo más importante, la hemorragia persistente ante un estímulo ligero o en forma espontánea (20).

Conforme avanza la enfermedad, se deteriora la reacción del paciente frente a los microorganismos de la placa, y la reacción inflamatoria de la encía es más pronunciada. La sobreinfección bacteriana que se asienta en este tejido dañado puede producir con frecuencia necrosis gingival y formación de pseudomembranas, dando lugar a gingivitis ulceronecrotizante aguda (20). Las lesiones orales, especialmente la hipertrofia y el sangrado de las encías, son particularmente comunes en la leucemia monocítica (29).

En la mucosa se puede presentar ulceración y descamación del epitelio, se trata de la mucositis, de la que hablaremos en el apartado II.C.5. (20, 30).

También las infecciones bucales constituyen un problema de salud en los individuos con leucemias, particularmente las micosis (como candidiasis, zygomicosis y aspergilosis). Otros hallazgos menos frecuentes son: sarcoma granulocítico (20, 27, 31, 32, 33). Dentro de los signos radiográficos que nos podemos encontrar en pacientes con leucemia, principalmente aquellos afectados a una edad temprana, cabe destacar la destrucción de la cresta alveolar, la ampliación del espacio periodontal, la desaparición del canal mandibular, fracturas patológicas, apiñamiento dental, así como lesiones líticas y escleróticas del hueso (34).

El lugar de la afección es, por lo general, un área sometida a traumatismo, como la mucosa cercana a la línea de oclusión o la del paladar. En estas zonas pueden aparecer aftas, úlceras o abscesos resistentes al tratamiento. La equimosis de la mucosa bucal es un hallazgo constante en estos pacientes (20, 31).

## II.A.2 LINFOMAS.

### II.A.2.1 Definición y clasificación.

La principal clasificación de los linfomas los divide en dos tipos según su origen celular, evolución, tratamiento y pronóstico que son: Enfermedad de Hodgkin o linfoma de Hodgkin: Debe este nombre al médico que la descubrió Thomas Hodgkin en 1832. A partir de la década de 1990 la incidencia de la Enfermedad de Hodgkin va descendiendo. Los Linfomas no Hodgkin son un conjunto de linfomas diferentes al linfoma de Hodgkin del que existen múltiples clasificaciones. El linfoma no Hodgkin lo forman más de 30 linfomas diferentes. Al contrario que la enfermedad de Hodgkin la incidencia va en aumento a partir de 1990.

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia clonal hematopoyética que se plantea en el ganglio linfático. Tradicionalmente, el tejido afectado se compone de un pequeño número de grandes células multinucleadas denominadas Hodgkin / Reed-Sternberg (HRS). El resto de los tejidos involucrados contiene un trasfondo de células inflamatorias no neoplásicas (35).

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de trastornos con maligna proliferación de linfocitos B o linfocitos T que pueden invadir cualquier órgano, pero por lo general implica los ganglios linfáticos, el bazo las células de la sangre periférica y de la médula ósea (36).

Desde 1995 los miembros de las sociedades europeas y norteamericanas de hematopatología han estado colaborando en la elaboración de una nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que representa una versión actualizada del sistema REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*). La modificación de la clasificación REAL por la OMS reconoce 3 categorías principales de neoplasias linfoides basándose en la morfología y el linaje celular: neoplasias de células B, neoplasias de células T y células asesinas naturales (*NK natural killer*), y linfoma de Hodgkin (37, 38, 39). Tanto los linfomas como las leucemias linfoides están incluidos en esta clasificación porque tanto las fases sólidas como las circulantes se encuentran en muchas neoplasias linfoides y la distinción entre ambos es artificial. Por ejemplo, la leucemia linfocítica crónica de células B y el linfoma linfocítico pequeño de células B no son más que diferentes

manifestaciones de la misma neoplasia como lo son los linfomas linfoblásticos y las leucemias linfocíticas agudas 37, 38, 39).

### **II.A.2.2 Epidemiología de los Linfomas.**

Los linfomas afectan a más de un millón de personas en todo el mundo. El linfoma no Hodgkin es el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento, después del melanoma y del cáncer de pulmón. La incidencia de linfomas aumenta en un 3% anual y a partir del año 2000 es la quinta causa de mortalidad por cáncer, con unas cifras de aproximadamente 60.000 nuevos diagnósticos cada año en Estados Unidos (40).

Según el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, los linfomas son el cinco por ciento de todos los tipos de cáncer en este país (40). En España se estima que los linfomas tienen una incidencia media de 3 nuevos casos por 100.000 habitantes cada año (41).

Dentro de la patología oncohematológica, los linfomas son el tipo de cáncer que más ha aumentado en España en los últimos años, afectando a más de un millón de personas en todo el mundo. La incidencia de linfomas aumenta un 3% anual, alcanzando ya la quinta causa de mortalidad por cáncer (41).

#### **➤ Epidemiología de los Linfomas No Hodking.**

Su incidencia ha ido en aumento en América del Norte, Europa y Australia a un ritmo de aproximadamente el 2% a 3% anual durante los últimos 30 años. (36). Según la SEOM se calcula que la incidencia en España es de 12,3 casos por cada 100.000 varones/año y 10,8 en el caso de las mujeres (42). En EE. UU., según la Asociación Americana del Cáncer durante el 2007 se producirán 63.190 casos nuevos de linfoma no Hodgkin y morirán 18.660 pacientes debido a éste tumor (4, 36). son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años de edad y en hombres, con una razón hombre / mujer de 1,1:1 (36) La supervivencia relativa a 5 años es del 52 % de los casos (4).

➤ **Epidemiología de los Linfomas Hodkings.**

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad relativamente infrecuente que se observa principalmente en personas jóvenes. La incidencia del linfoma de Hodgkin en diversos países y regiones de Europa es de 2,5 casos por cada 100000 habitantes en varones y 2,1 casos en mujeres (4). Hay una distribución por edad bimodal. El primer pico se produce en la tercera década, y el segundo pico se produce en la sexta y séptima décadas (36). Siendo la supervivencia relativa a 5 años del 80 % de los casos (4).

### **II.A.2.3 Manifestaciones clínicas.**

➤ **Linfoma Hodgkin.**

La linfadenopatía asintomática es la característica que presenta en más de dos tercios de todos los casos, siendo el cuello, el mediastino y la zona axilar e inguinal son los sitios más comúnmente involucrados. Los síntomas más comunes incluyen fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso. Otros síntomas constitucionales incluyen fatiga, prurito y dolor inducido por el alcohol. La enfermedad mediastínica voluminosa, puede producir dolor en el pecho, dificultad para respirar, tos, y rara vez el síndrome de la vena cava superior (VCS), las adenopatías retroperitoneales puede causar dolor de espalda. La urticaria, eritema nodoso, eritema multiforme, lesiones cutáneas y necrosis son raras (35).

➤ **Linfoma No Hodgkin.**

El 90% de los pacientes tiene adenopatías, normalmente múltiples y generalizadas.. Pueden presentar hepatomegalia o esplenomegalia, así como afectación extraganglionar de tubo digestivo, SNC, orofaringe, mediastino o piel. Y puede acompañarse de fiebre y sudoración nocturna. (43, 44). Aunque el linfoma en la cavidad bucal es relativamente infrecuente, las manifestaciones en cabeza y cuello son bastante habituales (28).

### **II.A.3 MIELOMAS.**

#### **II.A.3.1 Definición y clasificación de los mielomas.**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad que es caracterizada por la proliferación neoplásica de un solo clon de células plasmáticas dedicadas a la producción de inmunoglobulinas monoclonales (proteínas M) (45), que proliferan en la médula ósea, alteran sus funciones normales e invaden el hueso adyacente (46, 47) Su etiología es desconocida, aunque se relaciona con una serie de factores entre los que se encuentra la predisposición genética, con múltiples anomalías genéticas asociadas, exposición a radiaciones, virus oncógenos y estímulos inflamatorios. (46).

#### **II.A.3.2 Epidemiología de los mielomas.**

El Mieloma Múltiple (MM) representa el 1% de todos los tumores malignos y el 10% de los tumores hematológicos (45). Su incidencia es de 4 nuevos casos por cada 100.000 habitantes por año. (SEOM) La edad al diagnóstico suele ser entre los 65 y 70 años, aunque se puede ver en pacientes jóvenes o muy ancianos (4, 45). Es más frecuente en pacientes de raza negra y en varones (4, 45). La tasa de mortalidad en Europa fue del 2,5/100.000 en 2008 para los varones y el 2,1 /100.000 habitantes para las mujeres (48). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) documentada por algunos autores depende del estadio de la enfermedad, alcanzando 80% para aquellos que se trasplantan en remisión clínica, contra 27% de los que padecen una enfermedad resistente (49). La SLE los 10 años del diagnóstico oscila entre el 20 – 30 % de los casos (50).

#### **II.A.3.3 Manifestaciones clínicas.**

Los síntomas y signos de mieloma múltiple y sus consecuencias en el enfermo tienen relación directa con la cinética de crecimiento de las células plasmáticas neoplásicas, con la carga tumoral corporal total, y con los productos secretados por las células tumorales con efectos fisicoquímicos, inmunitarios y humorales (46). Suele relacionarse con destrucción esquelética extensa, hipercalcemia, anemia y funcionamiento renal alterado, inmunodeficiencia y

aumento de la susceptibilidad a infecciones (45, 46). En ocasiones se acompaña de amiloidosis, trastornos de la coagulación y otras anormalidades de proteínas. Las células plasmáticas neoplásicas suelen producir y secretar componente M de inmunoglobulina, cuyo volumen en cualquier enfermo guarda proporción con la carga tumoral corporal total (46). Puede presentarse insuficiencia renal, hipercalcemia, y el aumento de los niveles séricos de calcio puede conducir a letargo, estreñimiento, náuseas y vómitos. También se han observado complicaciones neurológicas, así como del sistema esquelético, que tienen como resultado dolor en los huesos por las lesiones osteolíticas, lo que conduce a la aparición de fracturas patológicas (45).



**II.A.4 OPCIONES TERAPÉUTICAS SEGÚN ENFERMEDAD.**

A continuación se muestra un cuadro resumen de las distintas opciones de tratamiento en las neoplasias hematológicas, para posteriormente profundizar en cada una de las modalidades (3, 51).

Diagnóstico	El tratamiento actual de elección	Tratamiento de segunda línea
<p><b>LLA</b><sup>(9)</sup></p>	<p><b>Quimioterapia de inducción</b> (su objetivo es obtener una rápida remisión completa): vincristina, prednisona, daunorubicina, asparaginasa, metotrexato intratecal.</p>	<p><b>Trasplante alogénico.</b> La supervivencia al año es menor del 10% si no efectúa el trasplante, y de un 20 – 30 % si éste se lleva a cabo. Sin embargo sólo a un 30 % de los pacientes en recaída se les puede realizar el trasplante.</p>
	<p><b>Quimioterapia de consolidación</b> ( su objetivo es una máxima citoreducción empleando múltiples fármacos sin resistencia cruzada): ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, dexametasona alternados con citarabina,y metotrexato.</p>	
	<p><b>Mantenimiento:</b> metotrexato ,6-mercaptopurina.</p>	
<p><b>LMA</b><sup>(52)</sup></p>	<p><b>Quimioterapia de combinación:</b> Citarabina más daunorubin o idarubicina.</p>	<p><b>Quimioterapia:</b> Gemtuzumab ozogamicina, prednisona, doxorubicina.  <b>Trasplante autólogo:</b> RC1 (primera remisión completa) o REC (recaída) incipiente.  <b>Trasplante alogénico:</b> RC1,REC incipiente o resistencia inicial dentro del protocolo clínico            &lt; 45 – 50 años: Trasplante mieloablativo (AMA)            &gt; 50 años: Trasplante de intensidad reducida. (AIR).</p>

Diagnóstico	El tratamiento actual de elección	Tratamiento de segunda línea
<b>LMC</b> <sub>(53)</sub>	<b>Quimioterapia:</b> Mesilato de imatinib.	<b>Quimioterapia:</b> Dasatinib, nilotinib <b>Trasplante de médula ósea alogénico</b> si fracasan los anteriores tratamientos o en pacientes con resistencia a inhibidores de tirosina quinasa o con progresión citogenética. (54). El auto trasplante ha caído en desuso debido en los últimos años por su falta de capacidad erradicativa de la LMC.
<b>LLC</b> <sub>(53)</sub>	<b>Quimioterapia de combinación:</b> fludarabina, + ciclofosfamida,+ rituximab (FCR), fludarabina o clorambucilo (49).	<b>Quimioterapia:</b> Alemtuzumab, bendamustina, pentostatina, cladribina, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona <b>Trasplante alogénico</b> : Paciente < 65 años AMA: < 45 años AIR: 45 – 65 años o con morbilidad asociada (49) <b>Trasplante autólogo:</b> < 70 años.
<b>LH</b> (estadios III y IV)	<b>Quimioterapia de combinación:</b> doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.  <b>Radioterapia.</b>	<b>Quimioterapia:</b> Gemcitabina, vinorelbina, ifosfamida, ciclofosfamida, procarbazona, <b>Trasplante autólogo:</b> Recaída sensible o resistente. Remisión completa tras más del una línea de QT. <b>Trasplante alogénico</b> : Recaída (REC) tras primera remisión completa (RC1) menor de un año, o múltiples recaídas.

Diagnóstico	El tratamiento actual de elección	Tratamiento de segunda línea
<p><b>LH</b> (intermedio y alto grado) (9)</p>	<p><b>QT de combinación:</b> ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona, rituximab (CHOPR).</p>	<p><b>QT de segunda línea de combinación:</b> Dexametasona, cisplatino, citarabina (DHAP) etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino (ESHAP) ifosfamida, carboplatino, etopósido (ICE) Mesna, ifosfamida, mitoxantrona, etopósido (MINA). <b>TPH</b> en pacientes de alto riesgo o en la primera recaída.</p>
<p><b>LNH</b> (de bajo grado)</p>	<p><b>QT de combinación:</b> fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (FCR) ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona, rituximab (R CHOP), o ciclofosfamida, vincristina, prednisona, rituximab (CVP-R) o clorambucil.</p>	<p><b>QT:</b> ibritumomab tiuxetan , bendamustina. <b>Trasplante autólogo:</b> Recaída sensible o resistente. Remisión completa tras más del una línea de QT. <b>Trasplante alogénico :</b> Recaída (REC) tras primera remisión completa (RC1) menor de un año, o múltiples recaídas.</p>
<p><b>MM</b> (9, 49, 54)</p>	<p><b>QT de combinación (candidatos a trasplante):</b> bortezomib, dexametasona, talidomida o lenalidomida con dexametasona, talidomida o Dexamethasone seguido de trasplante de células madre autólogas o trasplante alogénico de intensidad reducida.</p>	<p><b>Quimioterapia:</b> bortezomib, lenalidomida, talidomida, dexametasona, ciclofosfamida.</p>
	<p><b>Quimioterapia de combinación (no candidatos a trasplante) :</b> melfalán, prednisona, bortezomib melfalán, prednisona.</p>	

Tabla 1: Resumen de las distintas opciones de tratamiento en las neoplasias hematológicas.

## II.B Principales tratamientos de las neoplasias hematológicas.

---

## **II.B PRINCIPALES TRATAMIENTOS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.**

### **II.B.1 CIRUGÍA.**

Como ya hemos comentado anteriormente, la cirugía no sólo es útil en el estudio y diagnóstico del cáncer sino también como método curativo o de reducción tumoral y como terapéutica paliativa en los casos con cáncer avanzado, lo que podría mejorar la calidad de vida (9, 55, 56). Por ejemplo si se presentan metástasis a distancia, la resección de un cáncer primario avanzado puede estar justificada para tratar los síntomas graves, como hemorragia, infección, dolor u obstrucción (55).

## II.B.2 RADIOTERAPIA.

La radioterapia (RT) puede ser parte de la terapia primaria, terapia adyuvante, o terapia multimodalidad. La radiación puede ser generada a través de una fuente distante, como un acelerador lineal (teleterapia) o local mediante la aplicación de una fuente radiactivas. (braquiterapia) (56, 57). Se basa en la utilización de radiaciones ionizantes, que crean efectos químicos como la hidrólisis del agua intracelular y puede también producir la rotura de las cadenas de ADN (57) La respuesta de los tejidos a la irradiación depende de diversos factores, tales como la sensibilidad del tumor a las radiaciones, su localización y oxigenación, la dosis administrada y el tiempo total de su administración. Para que el efecto biológico afecte a un mayor número de células neoplásicas y que sea respetada la tolerancia de los tejidos normales, la dosis total de radiación administrada suele ser fraccionada en dosis diarias iguales (57, 58), siendo el Gray (Gy) la unidad de dosis absorbida.

El objeto de la preparación con RT antes del trasplante mieloablatoivo es para erradicar el cáncer y, en el trasplante alogénico, para inducir la inmunosupresión que permite el injerto. El régimen preparatorio también puede aumentar la respuesta inmunitaria antitumoral haciendo una desagregación de la membrana de las células tumorales, lo que origina una gran cantidad de antígenos tumorales que se oferta a células presentadoras de antígeno. Esta abundancia de oferta pueden dar lugar a la proliferación de las células T, que atacan a las células malignas supervivientes (58). En resumen, la irradiación corporal total del cuerpo es mieloablatoiva e inmunosupresora, no se asocia con resistencia cruzada a la quimioterapia, y llega a sitios que no son afectadas por la quimioterapia (58)

### II.B.3 QUIMIOTERAPIA.

La quimioterapia se clasifica, de acuerdo con sus finalidades, en (56, 57):

- **Curativa:** pretende conseguir el control total del tumor.
- **Coadyuvante:** tras la cirugía curativa, con el objetivo de esterilizar la zona de células residuales locales o en circulación, reduciendo la incidencia de metástasis a distancia.
- **Previa:** indicada para obtener la reducción parcial del tumor (complementación terapéutica a la cirugía o radioterapia).
- **Paliativa:** sin finalidad curativa. Su objetivo es mejorar la calidad de supervivencia del paciente.

A su vez, los fármacos antineoplásicos se clasifican según el tipo de células sobre las que actúan, pueden clasificarse en tres grupos: **no específicos del ciclo celular, específicos del ciclo celular pero no específicos de fase, y específicos del ciclo celular y de una fase de ese ciclo.** Los fármacos no específicos del ciclo celular, como las sustancias alquilantes, son tóxicos para las células tanto en división como quiescentes (fase G0 del ciclo celular). Los fármacos específicos del ciclo y no específicos de la fase, como las antraciclinas y la mitoxantrona, matan las células en división, con independencia de la fase en que se encuentren. Los fármacos específicos del ciclo y de la fase, como los antimetabolitos, las epipodofilotoxinas, los alcaloides de la vinca y la bleomicina, matan las células que se están dividiendo cuando se encuentran en una fase específica del ciclo celular (12, 59, 60).

Los fármacos empleados en la quimioterapia son más citotóxicos para los tejidos en proliferación rápida. Es decir, tienen mayor efecto sobre las poblaciones celulares con un porcentaje grande de células en división, comparadas con las poblaciones celulares con un porcentaje grande de células en fase G0 (en reposo) (59).

Así mismo, los fármacos que actúan sobre las células en división, se pueden clasificar según su mecanismo de acción en (12):

- **Alquilantes:** inhiben la división celular formando enlaces cruzados entre cadenas de DNA impidiendo su replicación.



- **Antimetabolitos:** inhiben la división celular actuando sobre los enzimas imprescindibles para la síntesis de bases púricas y pirimidínicas.
- **Inhibidores de la mitosis:** inhiben la división celular actuando sobre los microtúbulos del núcleo, impidiendo su división.

Los fármacos antineoplásicos actúan sobre una o varias fases de la cinética celular, controlando el crecimiento o replicación y/o destruyendo células cancerosas; pero debido a su falta de selectividad, también actúan sobre células normales con una elevada tasa de replicación, causando diversos efectos secundarios que variarán en función de la dosis, ciclos y vías de administración, y que afectarán principalmente a los sistemas digestivo, hematológico, renal, neurológico y dermatológico (12). Así mismo, en la pauta del tratamiento quimioterápico, basándose en los estudios más recientes, prima el empleo de combinaciones de agentes (poliquimioterapia) frente al tratamiento único (monoquimioterapia), buscando un efecto sinérgico de los fármacos a la vez que la disminución de los efectos adversos (12).

Los efectos tóxicos de la quimioterapia, tales como la neutropenia, anemia, la mucositis, la miocardiopatía y la neuropatía, son más comunes en pacientes de edad avanzada que en los pacientes más jóvenes. Esta mayor susceptibilidad a la toxicidad de la quimioterapia puede ser debido, en parte, a los cambios fisiológicos relacionados con la edad y también por la mayor prevalencia de la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de una enfermedad primaria o desorden, o el efecto de tales trastornos o enfermedades adicionales en los pacientes mayores (61).

Aunque muchos pacientes experimentan una neuropatía periférica durante la quimioterapia, sólo unos pocos tienen problemas crónicos, como los pacientes con enfermedades médicas coexistentes como la diabetes mellitus (56). Quizás la consecuencia más conocida a finales de la quimioterapia es insuficiencia cardíaca congestiva inducida por antraciclina (56).

Varios agentes de quimioterapia pueden causar fibrosis pulmonar, y al menos cinco puede promover la enfermedad pulmonar venoclusiva, especialmente después de la terapia de alta dosis, como la utilizada en la sangre periférica/ trasplante de médula ósea (56).

Clínicamente, una lesión importante con aparición a largo plazo en el hígado y secundaria a la quimioterapia de dosis estándar es relativamente poco frecuente y sobre todo afecta a los pacientes que han recibido tratamiento con metotrexato como terapia de mantenimiento de la LAL. Aunque rara vez se ve con la quimioterapia estándar, la enfermedad venooclusiva hepática puede aparecer, si bien es más común con la terapia de alta dosis, tales como trasplante autólogo de médula ósea (56).

Las segundas neoplasias se están convirtiendo en un problema importante para los curados de cáncer. Estos cánceres son mielodisplasia y la leucemia mielógena aguda de la quimioterapia, los linfomas no Hodgkin de la quimioterapia y la radioterapia, y sarcomas melanomas y cáncer de mama de la radioterapia. El cáncer de endometrio, debido al tratamiento con tamoxifeno, es un ejemplo de segunda neoplasia inducida (56).

Como el tratamiento quimioterápico busca atacar y destruir las células cancerosas, que se reproducen muy rápidamente, desafortunadamente las células normales que se multiplican con rapidez son igualmente susceptibles a estos efectos. Los ejemplos más típicos son las células de la médula ósea, los folículos pilosos y el epitelio oral. La mucosa oral es la más frecuentemente afectada en este tipo de tratamiento y por consiguiente se manifiestan desde eritema o ulceraciones locales hasta la pérdida total del epitelio con hemorragia e intenso dolor (62, 63). La xerostomía es menos frecuente y suele ser reversible, otras alteraciones son las infecciones, cuya potencial peligrosidad es elevada, ya que hay inmunosupresión y ausencia de integridad del epitelio. Los demás efectos secundarios de los quimioterápicos se recogen en detalle en la tabla 2 (57).

Precoces ( 0 – 3 días)	Inmediatos (7 a 21 días)	Tardíos ( meses)
Diarrea	Mucositis	Alopecia
Nauseas	Mielosupresión	Inmunosupresión
Vómitos	Neutropenia	Nefrotoxicidad
Malestar	Plaquetopenia	Neurotoxicidad
Adinamia	Anemia	Miocardopatías
Artralgias	Infección por Herpes Simple o Cándida Albicans	Toxicidad local
Agitación	Hemorragias	
Exantemas	Xerostomía (poco común)	

Tabla 2: Efectos secundarios de los quimioterápicos.

La QT se administra habitualmente en ciclos, y cada ciclo produce mielodepresión, pues las células hematopoyéticas están en constante renovación, lo que las hace muy vulnerables a los citostáticos (64). Por el contrario, las células sanguíneas circulantes, no tienen capacidad de reproducción, no son afectadas por los citostáticos y eso explica el retraso en la aparición de alteraciones en el hemograma de la analítica sanguínea. En condiciones normales de salud, la médula ósea tiene una reserva de precursores de leucocitos que dura 10 días, motivo por el cual la leucopenia no se observa en SP hasta el décimo día (cenit del ciclo quimioterápico) y dura hasta 14-21 días, aunque esto varía según el tipo de tratamiento aplicado. Esta es la razón, por la que se espera un tiempo, con el fin de obtener cierta recuperación de la función hematopoyética, antes de administrar el siguiente ciclo (16). Antes de cualquier ciclo, el oncólogo obtiene un hemograma completo con fórmula leucocitaria. Si las cifras de leucocitos están entre 2.000-4.000/mm<sup>3</sup> o los neutrófilos entre 1.000-2.000/mm<sup>3</sup>, se administra el 50% de la dosis. Si las cifras son inferiores a las citadas, no será posible administrar la nueva tanda y se realiza un nuevo hemograma al cabo de una semana. La trombocitopenia, también se manifiesta a los 10-14 días de la administración del ciclo. Si el recuento de plaquetas está entre 75.000-100.000/mm<sup>3</sup>, se administra el 25% de la dosis. Si las cifras son inferiores, se retrasará la tanda una semana y se repetirá de nuevo la analítica. La anemia es menos frecuente, y se detecta más tarde que la leucopenia y la trombocitopenia, ya que los hematíes permanecen 120 días en SP. Cuando la cifra de hemoglobina está entre 8-10 g/100ml, la dosis se reduce al 50%, y si descende

por debajo de 8 g/dl, se retrasa la tanda y se realiza una transfusión de concentrado de hematíes (56, 65).

## **II.B.4 TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS.**

### **II.B.4.1 Historia y evolución del TPH.**

En el año 1945 tras las explosiones en Japón se creó un gran interés en las patologías derivadas de la exposición del cuerpo a grandes dosis de radiación. A raíz de estos hechos se observó que ratones sometidos a dosis letales de radiación podían ser protegidos mediante la administración parenteral de médula ósea procedente de ratones gemelos idénticos no irradiados (66). Posteriormente se demostró que esto era debido a la colonización del ratón irradiado por células del donante. Estos ratones conseguían sobrevivir 30 días pero fallecían antes del día 100 a causa de una enfermedad caracterizada por diarrea intensa, pérdida importante de peso y lesiones cutáneas. En 1967 se dio nombre a este conjunto de signos y síntomas, “enfermedad injerto contra hospedador” (EICH) demostrándose que las células responsables de esta enfermedad eran los linfocitos inmunocompetentes inoculados a través de la médula del donante en el organismo del receptor. En esta época se descubrió el sistema HLA(1958), que consiste en un sistema de genes que inducen la producción de una gran variedad de antígenos de histocompatibilidad, que son proteínas situadas en la superficie de determinadas células y que suponen el código de identidad necesario para ser reconocidas por el sistema defensivo del organismo y evitar su destrucción. Cada persona tiene unos antígenos HLA determinados, heredados de su padre y de su madre. El conocimiento de este sistema ha sido de gran importancia en el desarrollo de los trasplantes ya que la existencia de compatibilidad entre los sistemas HLA de donante y receptor es un requisito muy importante en la realización de un Trasplante alogénico (16, 17).

Estos, y otros avances que en el curso de la Historia se han realizado en el campo del trasplante de médula ósea, se resumen en la tabla 3:

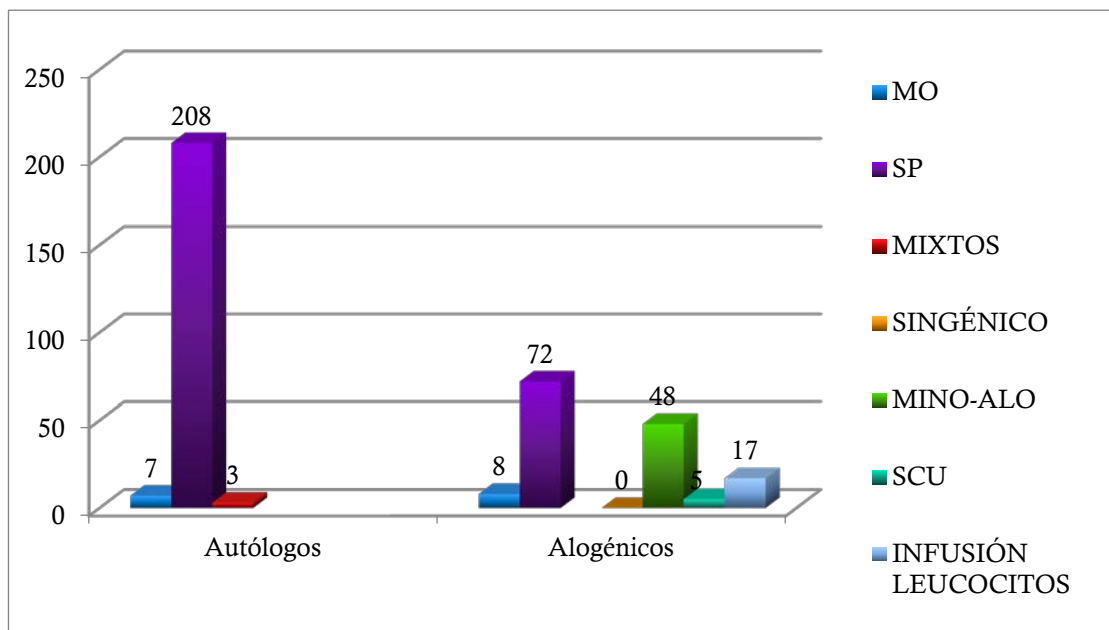
Año	Logro
1891	Administración de bazo de animales.
1912	Trasplante de tejidos.
1949	Reconstitución de la hematopoyesis en ratones irradiados.
1957	Primer intento de trasplante de médula ósea en humanos.
1958	Inducción de tolerancia inmune con 6-mercaptopurina Descripción de los antígenos leucocitarios.
1959	Primer trasplante singénico.
1962	Primeros trasplantes en perros, metotrexato como inmunosupresor.
1967	Descripción del sistema HLA.
1968	Primer trasplante alogénico con éxito.
1976	Primer trasplante en España.
1984	Identificación del antígeno CD34.
1986	Trasplante autólogo de sangre periférica.
1987	Primer registro de donantes de médula ósea.
1988	Primer trasplante de sangre de cordón umbilical.
1989	Transferencia génica a células hemopoyéticas Trasplante alogénico de sangre periférica.
1990	Utilización de factores de crecimiento hemopoyético.
1991	Trasplante de células CD34 purificadas.
1995	Trasplante de células expandidas ex vivo.
1996	Infusión de linfocitos de donante para tratar recaídas postrasplante.
1997	Trasplantes no mieloablativos.
1998	Trasplantes haploidénticos en leucemia aguda.
2000	Trasplante alogénico en tumores sólidos.
2002	Trasplante de cordón umbilical en adultos.

Tabla 3: Principales avances en el trasplante hemopoyético (9).

### II.B.4.2 El trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Región de Murcia.

En la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, el centro de referencia del banco y registro de donantes de médula ósea que forma parte de este registro de la Red Española de Donantes de Médula Ósea (REDMO), se encuentra en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (67). Según fuentes de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Región de Murcia, la Región ha registrado un total de 284 trasplantes multiorgánicos durante el año 2009, gracias a las donaciones de 51 personas, de los que 88 fueron de MO, 11 más que en el año 2006.

Según datos del Morales Meseguer, desde el año 2002 hasta el 2009 se han realizado 368 TPH, de los que 218 fueron autólogos y 150 alogénicos, y la distribución, según el tipo de trasplante realizado, se refleja en la siguiente gráfica (1).



Gráfica 1. N° total de TPH del Morales Meseguer, como tratamiento de diferentes patologías hematológicas.

Rojas Montero y cols. (67) llevaron a cabo un estudio en el que observaron la actividad del banco y registro de donantes de MO de la región de Murcia en un periodo de 1994 a 2004. Los DNE reclutados eran personas sanas de entre 18 y 55 años, y el 80% de ellos era además donante de sangre, aunque había también un gran número de familiares de pacientes que se habían convertido en DNE. El elevado

polimorfismo del sistema HLA limita las probabilidades de encontrar un DNE HLA idéntico. Así, la probabilidad de encontrar un donante que no sea familiar es de 1/20.000 a 1/40.000 habitantes. A pesar de las dificultades, se tarda una media de 50 días para encontrar un posible DNE con el apoyo de otros registros de DMO del mundo. Hoy día se acepta como DNE ideal a aquel que comparte por lo menos los mismos alelos que el paciente en los loci HLA-A, -B, -C y -DRBI, dejándose a elección de cada centro si ampliar o no dicho grado de tipificación (67).

Desde su creación en 1994 hasta Diciembre de 2004, el registro del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia) dispone de un total de 3.137 DNE voluntarios registrados y activos, de manera que 345 DNE tipificados en HLA son de clase I y II por análisis ADN de baja resolución y 168 DNE tipificados mediante análisis de alta resolución (67). Antes del establecimiento de este registro, parte de los DNE murcianos eran tipificados en HLA de clase I en Barcelona.

También se desprende de dicho estudio que la zona de mayor densidad poblacional correspondiente a la capital regional (Área I), es la que más DNE aporta a este registro (28.7%), seguido de un 22.7% aportados por la zona de Lorca (Área III), y un 18.4% de DNE de la zona de Cartagena (Área II), es decir, las tres ciudades más pobladas de la región suponen aproximadamente el 70% de DNE existentes en el registro (67). Las provincias limítrofes que más aportan son Alicante (3.9%) y Granada (5.1%), seguidas de Almería (1.9%) y Albacete (0.3%). En general, se puede concluir que ha habido un aumento considerable del número de búsquedas de DNE (67).

### **II.B.4.3 Fundamentos del TPH.**

Aunque el TPH era en su origen un tratamiento de último recurso, ahora es ampliamente utilizado tanto para enfermedades malignas hematológicas como para otras enfermedades. El TPH puede servir como un procedimiento de rescate para reconstituir el sistema hematopoyético tras la QT y la RT, ya que las células madre tienen la capacidad de auto-renovación, así como de diferenciación, en todos los linajes de células sanguíneas (16).

Todo TPH persigue, al menos, uno de los siguientes objetivos (16, 51, 54, 69, 70):



- Sustituir la hematopoyesis del paciente, por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, por una normal, procedente de un donante sano, así como beneficiarse de la actividad antitumoral de la celularidad inmunocompetente del injerto (efecto conocido como reacción del injerto contra la leucemia). Dicho objetivo puede alcanzarse mediante:
  - o Una QT intensiva +/- RT corporal total (acondicionamiento) que erradique la celularidad anómala del paciente y posterior reconstrucción de la hematopoyesis mediante los PH normales del donante, y que constituye el TPH con acondicionamiento mieloablativo (TPH con AMA).
  - o Una intensa inmunodepresión que permita la progresiva sustitución de la celularidad anómala del paciente por otra sana del donante y que conforman el TPH con acondicionamiento de intensidad reducida (TPH con AIR).
  
- Permitir la administración de agentes antineoplásicos en dosis elevadas, evitando una mielodepresión prolongada o irreversible, mediante la administración de PH de rescate del propio paciente (fundamento del TPH autólogo o autogénico). Con todo, hoy en día, este procedimiento se está empleando con otras dos finalidades:
  - o Re-inicialización del sistema inmune como forma de corregir la auto-reactividad existente en diversas patologías autoinmunes (fundamento del TPH en las enfermedades autoinmunes).
  - o Frenar el depósito, y con ello favorecer su progresiva eliminación, de inmunoglobulinas y otras sustancias responsables de las manifestaciones clínicas de diversas discrasias de células plasmáticas (amiloidosis, escleromixedema, etc...).

#### **II.B.4.4 Indicaciones.**

Desde 1996 se establecen las diferentes categorías de indicación de los TPH, la EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) publica periódicamente una revisión sobre las prácticas más habituales en Europa (71). En la

correspondiente al 2009, establecen 4 grandes categorías en la indicación del trasplante (51):

- **Estándar:** son los que se realizan frecuentemente sin que el paciente entre en ningún estudio nacional o institucional. Se hacen en cualquier centro con experiencia en el TPH.
- **Ensayo clínico:** se le ofrece al paciente la posibilidad de realizarle un TPH en el contexto de un protocolo de investigación que utiliza diagnósticos definidos. El protocolo puede ser diseñado para una sola institución o puede ser parte de un estudio multicéntrico nacional o internacional. Generalmente debe ser aprobado por una comisión de ética.
- **Opción clínica planteable:** se define así cuando hay poca o ninguna experiencia en este tipo de trasplante. Usualmente incluye casos aislados o estudios pilotos. Deben ser aprobado por una comisión de ética. Por lo general, los resultados son para presentaciones o publicaciones.
- **No recomendado generalmente:** comprende procedimientos contemplados en una grupo o estado de la enfermedad en que el TPH no se les realiza a los pacientes de forma convencional. Puede haber cierta superposición con la categoría anterior. También incluye estados iniciales de la enfermedad en la que no se justifica el riesgo de un trasplante o en enfermedades tan avanzadas en las que las posibilidades de éxito son muy pocas (71).

En la actualidad el trasplante hemopoyético es un tratamiento establecido en una serie de enfermedades hematológicas en las que se utiliza de forma habitual bien como tratamiento de primera línea, bien como tratamiento alternativo tras el fracaso de la terapia convencional (9), o para prevenir la recurrencia de la enfermedad, ya sea permitiendo el tratamiento mieloablatoivo o mediante la explotación de un efecto injerto contra leucemia o ambos (68). Su pronóstico varía en función del tipo y situación de la enfermedad previa al trasplante. Las enfermedades tratadas son muchas, y la situación en que los pacientes llegan al trasplante son también diversas (9). Otros factores que influyen en los resultados del trasplante son la edad, la situación funcional del paciente, el tipo y la fuente de trasplante, la disparidad HLA entre donante y receptor, etc. (9).

El TPH está indicado en 2 situaciones fundamentales (71):

- Cuando el paciente tiene una enfermedad que afecta la médula ósea y es curable por medio de la sustitución total de esta por otra sana o por la obtención de un quimerismo mixto (coexistencia de células hematopoyéticas del donante y del receptor, en el caso de los trasplantes no mieloablativos).
- En las afecciones en las que la toxicidad medular es un factor limitante para un tratamiento intensivo.

Como ejemplo de entidades en las que se utiliza esta variedad terapéutica encontramos las siguientes (71):

- A. **Neoplasias hematológicas:** Leucemia mieloide crónica; leucemias aguda; síndromes mieloproliferativos; enfermedad de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos (LNH); leucemia linfática crónica y otras enfermedades linfoproliferativas crónicas; mieloma múltiple (MM) y síndromes mielodisplásicos.
- B. **Enfermedades congénitas no malignas** (9, 71): Hemopatía; talasemia; drepanocitosis; síndrome de Wiskott-Aldrich y anemia de Fanconi.
- C. **Otras enfermedades congénitas que afectan la médula ósea:** Enfermedad de Gaucher; osteopetrosis; mucopolisacaridosis; y diversos trastornos lisosómicos.

Las indicaciones para el alotrasplante y el autotrasplante difieren, siendo las más comunes para el primero las leucemias agudas y crónicas, mielodisplasias y enfermedades no malignas (aplasia medular, deficiencias inmunes y trastornos metabólicos hereditarios) (71), mientras que los autotrasplantes son generalmente usados para linfomas, MM y tumores sólidos (71). Hay algunas indicaciones que están bastante claras, al estar avaladas por estudios randomizados bien diseñados y que hacen que se considere al trasplante como práctica habitual, mientras que otras indicaciones están siendo aún debatidas y deben analizarse dentro de ensayos clínicos bien diseñados (9).

### II.B.4.5 Tipos de Trasplante.

El trasplante de células hematopoyéticas se puede clasificar según la relación que existe entre el paciente y el donante, según el origen anatómico de las células madre, es decir, según la fuente de PH y también según el tipo de acondicionamiento empleado en el trasplante (51, 72).

➤ **Según donante:**

**Trasplante xenogénico:** Cuando las células trasplantadas proceden de una especie distinta. Aunque esto sólo se ha realizado de forma experimental (69).

**Trasplante singénico o isogénico:** Las células madre procede de un gemelo univitelino sano, por tanto, es idéntica desde el punto de vista genético e inmunológico, Aproximadamente en 1% de los casos los pacientes tienen un hermano gemelo idéntico que puede servir como donante. Gracias a los donantes singénicos, no existe riesgo de enfermedad del injerto contra hospedador (EICH) (enfermedad por reacción inversa) y, a diferencia de las situaciones en las que se utiliza médula autóloga, no existe riesgo de que células madre aparezcan contaminadas con células tumorales (71,72).

**Trasplante alogénico:** En este caso las células madre proceden de otro individuo, compatible, pero no idéntico, pero con la mayor identidad posible en los antígenos del sistema HLA. Como ya hemos comentado, el trasplante alogénico fue posible gracias a la identificación y descripción del sistema HLA, el complejo mayor de histocompatibilidad (9, 51). El trasplante alogénico se realiza entre un donante y un receptor que no son idénticos desde el punto de vista inmunitario. Las reacciones que determinan la compatibilidad tisular y el reconocimiento inmunológico de los antígenos de superficie de la célula, se controlan por un grupo de genes denominado complejo principal de histocompatibilidad (MHC), los cuales codifican la expresión del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA). El MHC se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (9, 51, 73) y se heredan como haplotipos, de forma que la probabilidad de ser HLA idénticos de dos hermanos es del 25%. Comprensiblemente, las indicaciones de esta forma de trasplante son a menudo para

los trastornos del sistema linfhematopoyético (leucemias, estados de insuficiencia de la médula ósea, y síndromes de inmunodeficiencia congénita) (74).

El trasplante alogénico convencional de progenitores hematopoyéticos se ha venido realizando desde hace más de 30 años para curar diversas enfermedades hematológicas. La estrategia se basa en lograr, por una parte, la máxima citorreducción mediante megadosis de quimioterapia y/o radioterapia y por otra, el prendimiento del injerto tras una inmunosupresión adecuada. Se pretende crear con ello un espacio para que la médula trasplantada pueda desarrollarse, a la par que lograr la inmunosupresión del receptor para que acepte la médula extraña y conseguir la erradicación de la enfermedad. Sin embargo, las posibilidades de recidiva no son despreciables además de una elevada morbimortalidad derivada de la insuficiencia medular especialmente de causa infecciosa pero también por acción tóxica directa a nivel gastrointestinal, renal, pulmonar y cardíaco. Además, al estar compuesto el injerto por elementos linfhematopoyéticos, es causa de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda y crónica (75).

Incluyendo otros familiares o disparidades menores, se considera posible encontrar un donante familiar compatible en un tercio de los pacientes. Para superar este problema, varios países han establecido registros de individuos con tipificación HLA dispuestos a donar progenitores hematopoyéticos de la médula ósea o sangre periférica. El más completo de todos es el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea (*Internacional Bone Marrow Transplantation Registry, IBMTR*) (73). Actualmente hay más de 10 millones de donantes voluntarios en los registros, y es posible encontrar un donante para la mayoría de los pacientes (9, 51).

Más del 71% de las búsquedas culminadas con éxito, y se han encontrado donante en menos de tres meses. Durante el año 2008 iniciaron 570 nuevas búsquedas de donantes de MO y SCU, y se encontraron donaciones compatibles para un total de 645 pacientes.

En términos generales puede decirse que, de 3 búsquedas iniciadas, se encuentra donante idóneo para 2 pacientes y, de éstos, se trasplanta 1. Desde el REDMO, se busca un perfil similar al del paciente entre todos los donantes disponibles para buscar la máxima similitud y obtener los mejores resultados. La única forma de localizar donantes suficientemente compatibles para un paciente es disponer de la información sobre los antígenos HLA de una gran cantidad de posibles donantes. La existencia de posibles millones combinaciones de los

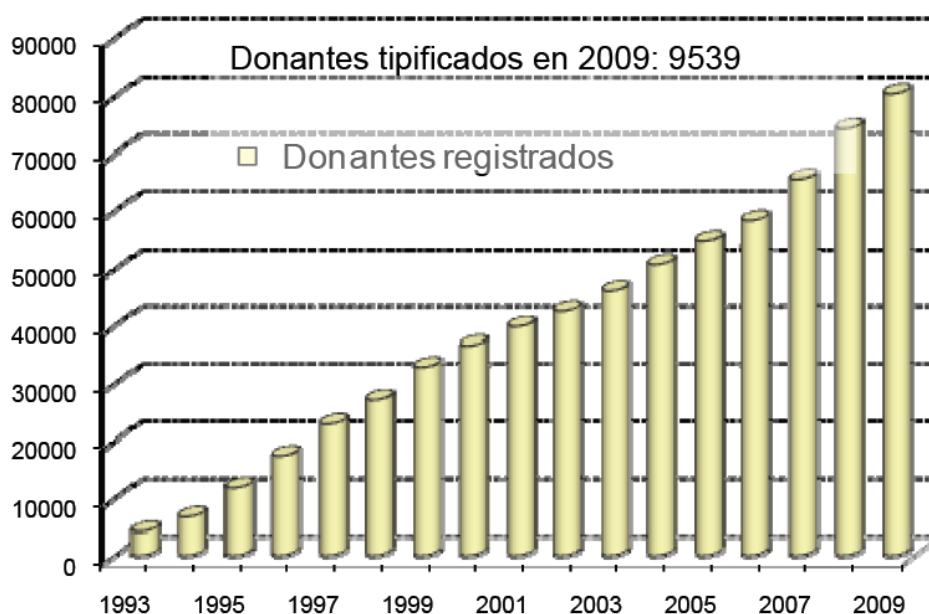
diferentes antígenos HLA hace difícil localizar un DNE compatible con un determinado paciente (76).

Desde el año 1992 se han encontrado donaciones compatibles para más de 3.500 pacientes con leucemia u otras enfermedades hematológicas. La mediana de tiempo de las búsquedas completadas con donante localizado durante 2008 ha sido de 52 días.

En España, los datos sobre cáncer en general, y de estirpe hematológica en particular, son numerosos y fiables. Las tasas de incidencia proceden de los registros poblacionales existentes en Albacete, Asturias, Canarias, Cuenca, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona, País Vasco y Zaragoza (Área de epidemiología ambiental). Sin embargo, no todas las provincias españolas poseen un registro de cáncer y sus nuevos casos no son recogidos. Los datos sobre SRV proceden del proyecto Eurocare (77). El Estudio EURO CARE incluyó a 1.815.584 pacientes adultos y 23.500 niños con cáncer de los registros participantes que fueron diagnosticados en los años 1990-1994. Las estimaciones españolas proceden de los registros del cáncer del País Vasco, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona.

Desde el año 1992 se han hecho 1.892 trasplantes procedentes de DNE a pacientes españoles. Es interesante ver el incremento de los trasplantes a partir de unidades de SCU. Sólo entre 2005 y 2008, éstos han aumentado un 30%, siendo España el tercer país del mundo en cuanto a unidades de SCU almacenadas, con más de 35.000 unidades.

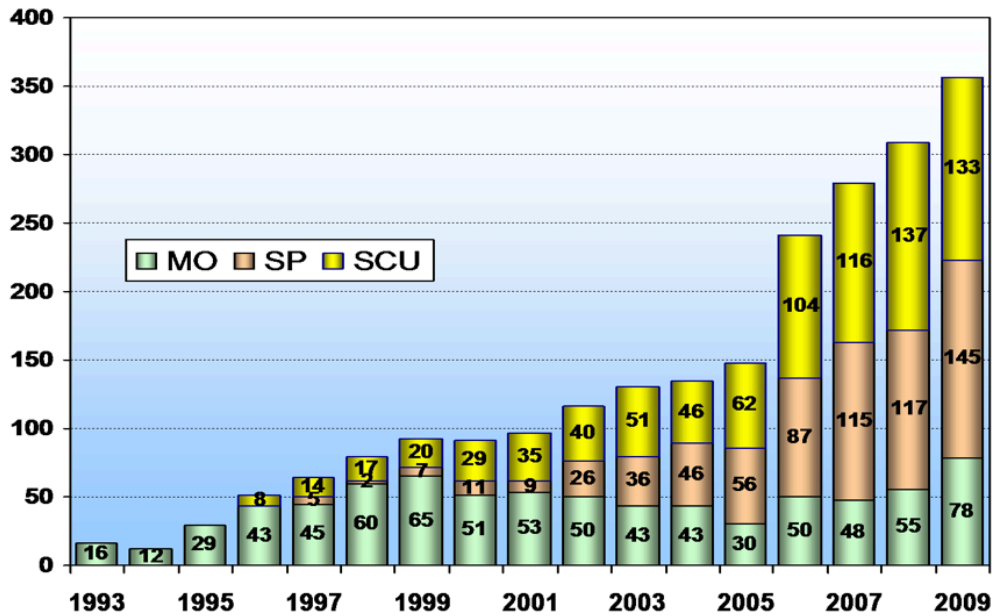
En cuanto a los datos del REDMO referidos al año 2009, la Fundación Josep Carreras expone los siguientes (78) (Tabla 4 y Gráficas 2 y 3):



Gráfica 2. Donantes voluntarios tipificados disponibles a 31 de diciembre de 2009 (Fundación Josep Carreras).

Donantes por Comunidad Autónoma		
Autonomías	Tipificados	x 100.000 hab.
Andalucía	12758	153.66
Aragón	1113	82.72
Asturias	2138	197.00
Balears (Illes)	1502	137.12
Canarias	4210	200.10
Cantabria	493	83.67
Castilla y León	5262	205.26
Castilla – La Mancha	2250	108.10
Cataluña	13563	181.43
Comunidad Valenciana	7786	152.83
Extremadura	3067	278.21
Galicia	1990	71.17
Madrid (Comunidad de)	8534	133.62
Murcia (Región de)	5819	402.28
Navarra (Comunidad Foral de)	5294	839.55
País Vasco	3724	171.44
Rioja (La)	537	166.92
Ciudad autónoma de Ceuta	96	122.02
Ciudad autónoma de Melilla	39	53.09
Andorra	139	NA
<b>Total</b>	<b>80314</b>	

Tabla 4. Donantes por Comunidad Autónoma (78).



Gráfica 3: Trasplantes no emparentados realizados a partir de una búsqueda realizada por el programa REDMO de la Fundación Josep Carreras desde 1993 hasta 2009 (78).

A pesar de que la pareja donante-receptor sea idéntica para el sistema HLA, existen antígenos de compatibilidad menores, lo que provoca que en este trasplante exista una doble barrera inmunológica, y puede ocurrir que el receptor rechace las células infundidas (rechazo del injerto) o que las células inmunocompetentes infundidas puedan reconocer como extrañas a las células del receptor, lo que se conoce como enfermedad injerto contra huésped (EICH) (71, 72).

Las principales ventajas de este tipo de trasplante son que se utilizan CPH sanas y que se pueden aprovechar del efecto injerto contra tumor, mientras que sus principales inconvenientes son la presencia del EICH, mayor rechazo y una necesidad de inmunosupresión más severa (71).

Existen varias posibilidades dentro del TPH alogénico según el tipo de donante (51):

- **Hermanos HLA idénticos:** con total identidad en los HLA de clase I y clase II. Es la mejor situación, pero sólo un 25-30% de los pacientes tienen un hermano totalmente idéntico (9, 71).



- **Hermanos u otros familiares no totalmente idénticos:** con disparidad en 1 o 2 locus. Existe un aumento de complicaciones por mayor incidencia de EICH (9, 51, 71, 73).
- **Donantes haploidénticos:** comparten un haplotipo del HLA con el paciente, siendo generalmente el padre o la madre. Suponen un riesgo mucho mayor de EICH, por lo que se realizan con depleción de linfocitos T (51, 71). La depleción de Linfocitos T hace referencia a los procesos de manipulación ex vivo que reducen el contenido de Linfocitos T (causantes de la complicación del EICH) del inóculo hematopoyético con el fin de disminuir la incidencia y la severidad del EICH. Pero su eliminación también incluye a poblaciones linfocitarias mediadoras del efecto injerto contra leucemia, células facilitadoras del implante y células inmunocompetentes. Por lo que la disminución del EICH no se ha traducido en un aumento de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), al existir un aumento de las recaídas, debido al rechazo del injerto y a las infecciones (51) A pesar de lo anterior, también se ha mejorado en los trasplantes de donantes parcialmente compatibles, como los trasplantes haploidénticos, generalmente con células de uno de los padres o hijos del paciente, utilizando un mecanismo de alorreactividad antitumoral diferente, el efecto de las células NK (natural killer). Se ha demostrado que, cuando hay diferencia en los receptores de inhibición del efecto NK, se estimula la alorreactividad NK, que facilita el injerto y reduce la incidencia de EICH y, al menos en el caso de la LMA, reduce las recaídas (51).
- **Donantes no emparentados (DNE):** obtenidos a partir de los diversos registros internacionales de donantes de MO. Tienen que ser idénticos en todos los locus del HLA y aún así, tienen mayor riesgo de complicaciones (9, 51, 71).

El trasplante alogénico produce un enorme impacto en la SRV, fundamentalmente de los pacientes con LMA, siendo estos resultados mucho mejores en los pacientes de mayor riesgo, si se compara con la QT estándar. Según los registros del EBMT (*European Group of Blood and Marrow Transplantation*),

los pacientes con donante HLA compatible obtienen supervivencias globales del orden del 60-65% a los 5 años (51).

Al ser la incidencia mayor en la población de más edad con una elevada morbimortalidad relacionada con la edad se ha venido desarrollando el trasplante hematopoyético alogénico con acondicionamiento reducido o “mini-alo”. Asimismo, debido a su menor toxicidad, se está ensayando también su aplicación en pacientes más jóvenes intensamente tratados o en recidiva tras un primer trasplante, generalmente autólogo (75). El objetivo de este tipo de trasplante es lograr un quimerismo mixto (compuesto por celularidad del donante y del receptor) inicial, que progresivamente se torna quimerismo total (todas las células hematopoyéticas pertenecen al donante). Con ello se logra obtener un efecto inmunológico del injerto contra el tumor sin exponer al receptor a las altas dosis del acondicionamiento convencional (74, 75, 79).

**Trasplante autólogo:** Las células madre proceden del propio paciente, y se obtienen cuando el paciente ha respondido al tratamiento de su enfermedad, y antes del tratamiento de acondicionamiento del trasplante. Es un tratamiento más sencillo que el trasplante alogénico, y el único posible cuando no existe donante compatible. Un auto-TPH posee varias ventajas respecto a un alo-TPH: no requiere de donante HLA compatible; carece de complicaciones de EICH (9); los periodos de convalecencia son más cortos y la reconstitución inmunológica es más rápida. Su principal desventaja es que posee tasas de recaída más elevadas (80), debido a la ausencia de reacción injerto contra tumor (9, 71, 74, 81) y tiene el riesgo de que con el injerto se pueden reinfundir células tumorales contaminantes y no se puede emplear en pacientes con enfermedades primarias de la médula ósea (9). Según información aportada por los registros de ALWP (*Acute Leukemia Working Party*), en 2100 pacientes autotrasplantados, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a los 5 años fue del 43% y 51% respectivamente. Estos resultados son bastante mejores que los obtenidos en pacientes no trasplantados, pero hay sesgos que dificultan la interpretación precisa de los datos (81).

Aunque se inició casi en paralelo al trasplante alogénico, los primeros resultados frenaron su desarrollo hasta la mejoría de los tratamientos de quimioterapia, siendo actualmente el tratamiento de elección en algunas neoplasias hematológicas (9).

➤ **Según la fuente de PH:**

Según la fuente de progenitores, es decir, el origen de las células madre, los trasplantes pueden clasificarse en trasplante de médula ósea (MO), sangre periférica (SP) y sangre del cordón umbilical (SCU) (9, 51, 79).

Las células madre (CM) se encuentran en todos los organismos multicelulares y se distinguen por dos propiedades fundamentales: 1) son autorrenovables, es decir, se multiplican infinitamente y se conservan indiferenciadas, y 2) producen uno o varios tipos de células diferenciadas (células cutáneas, hepatocitos, miocitos, neuronas, etc.) (16, 73).

Las células madre hematopoyéticas (CMH) son, con diferencia, las mejor conocidas de las células madre adultas. Se definen como aquellas capaces de repoblar a largo plazo todos los linajes hematopoyéticos cuando son trasplantadas a receptores sometidos a un tratamiento mieloablativo que permita su injerto. En humanos adultos, las CMH se encuentran fundamentalmente en la médula ósea (MO), con una frecuencia relativa de 1 entre 10<sup>4</sup> a 1 entre 10<sup>5</sup> células nucleadas. Aunque quedan muchas lagunas por conocer, y de hecho, aún no es posible su identificación ni su aislamiento de forma prospectiva con una certeza o pureza absoluta, los últimos años han sido pródigos en avances relativos a su caracterización y aplicaciones clínicas (69). En 1945 surgió la primera evidencia de CMH en el humano, cuando se observó que los pacientes expuestos a dosis letales de radiación sobrevivían con el trasplante de médula ósea de un donador sano, el cual permitía la regeneración del tejido sanguíneo (73). En 1960 Till y McCulloch analizaron la médula ósea y encontraron los componentes responsables en la regeneración sanguínea. Ellos definieron por primera vez a las CMH como células que se renuevan a si mismas y originan los diferentes tipos de células sanguíneas (73). Las CMH fueron las primeras en ser trasplantadas con éxito hace más de medio siglo. Inicialmente sólo podían obtenerse a partir de la MO, pero actualmente se utiliza un proceso mucho menos traumático llamado aféresis, tras ser movilizadas de la sangre periférica o, más recientemente, a partir de la sangre del cordón umbilical (69).

Se estima que hay una célula madre hematopoyética por cada 10,000 células de la médula ósea, y que la proporción en la sangre periférica es de 1 por cada 100,000 células sanguíneas (73). Sin embargo, el número limitado de células madre

presentes en una unidad de UCB es un inconveniente importante que se asocia con una disminución de injerto y el retraso en la reconstitución inmune, especialmente en pacientes adultos, limitando así el éxito del trasplante de sangre del cordón umbilical (79).

Por tanto, la elección de una u otra fuente de PH depende de cada caso, el médico valorará, en función de los donantes encontrados y del tipo de enfermedad del paciente, qué fuente es la más conveniente (9, 51).

### **Trasplante de médula ósea:**

La médula ósea es la fuente original de las células progenitoras hematopoyéticas y la única utilizada durante mucho tiempo, pero su utilización está disminuyendo progresivamente al ser sustituida por la obtención de progenitores a partir de sangre periférica. La extracción se realiza en quirófano bajo anestesia general o epidural. Se practica una incisión de 2-3 cm sobre ambas crestas ilíacas posteriores y, a través de ellas, se punciona el hueso y se aspira la médula con una jeringa. Generalmente se extraen entre 10 y 20 ml de médula por Kg. La cantidad total a extraer se calcula por el conteo celular que se realiza durante la extracción con el fin de obtener un número de células predeterminado, que normalmente es de  $3 \times 10^8$  células/Kg de peso del paciente (9, 16, 71, 72).

### **Trasplante de sangre periférica:**

En la sangre periférica, en condiciones normales, existe una mínima cantidad de células madre hematopoyéticas circulantes que aumentan durante la recuperación de una aplasia inducida por quimioterapia o tras la administración de diversos factores de crecimiento hemopoyético. El más utilizado es el FEC-G (Factor de crecimiento de colonias de granulocitos) (71, 73), también llamado filgrastim®, el cual acelera la producción de los neutrófilos. Esta sustancia es una citosina que aumenta la producción y circulación de las células hematopoyéticas para optimizar su obtención por leucoféresis (73). Para la obtención de PH en el trasplante alogénico de SP se emplean exclusivamente los FEC para la movilización de las células del donante, ya que se trata de un individuo sano y éticamente no es aceptable el uso de quimioterapia. coadyuvante (71), si bien también el empleo de esta fuente celular tiene problemas éticos, derivados del uso de FEC en donantes sanos para la

movilización celular, ya que persiste la duda sobre si se puede lograr o no una permanente reproducción de las células hematopoyéticas (71)

Una vez conseguido el aumento de células progenitoras circulantes, se somete al paciente a sesiones de aféresis para obtener la fracción de células mononucleadas, en la que se encuentran las células CD34+, que son las utilizadas como referencia para el trasplante, recogándose entre 2 y 5 x 10<sup>6</sup> células CD34+/Kg de peso (71). En muchos pacientes o donantes preparados para movilizar células hematopoyéticas, generalmente la extracción de un solo día no es suficiente para lograr el implante, ya que el número de células es pequeño, por lo que se requiere repetir el proceso durante varios días. Es necesario utilizar un gran volumen de sangre en la leucoféresis, que representa aproximadamente 20 L en un adulto o de 2 a 4 volúmenes sanguíneos en un niño (82). Para esto se necesitan realizar 2 o más días de aféresis, sobre todo cuando se va a efectuar un trasplante autólogo y en pacientes tratados previamente con quimioterapia. En los enfermos no tratados con quimioterapia intensiva, así como en donantes sanos para un trasplante alogénico, generalmente se requiere una sola sesión (82). El material a infundir en el trasplante debe ser congelado y transportado al centro de trasplante donde este se va a realizar. En general, no hay efectos deletéreos de las células en las primeras 24 horas previas a la infusión. Se pueden eliminar los hematíes y el plasma en caso de incompatibilidad ABO, o los linfocitos T, para disminuir las posibilidades y severidad de la EICH (71). A pesar de que la infusión de linfocitos T es unas 10 veces mayor con el trasplante de células de SP, el riesgo de EICHA no parece aumentar significativamente, aunque parece aumentar el riesgo de la EICHC (71).

La ventaja fundamental es que la recuperación hematológica del receptor es más rápida que con médula ósea y que contiene un mayor número de células, y esto disminuye las complicaciones y los tiempos de hospitalización (71).

Recientemente, el uso de SP como fuente de CPH, ha aumentado. En el año 2000, más del 95 % de los adultos y el 80 % de los niños y adolescentes utilizaron la SP como fuente de CPH, y en los trasplantes alogénicos realizados, más del 50 % de los trasplantes HLA idénticos, la mayoría de los haploidénticos y singénicos, así como un tercio de los no relacionados, utilizaron esta fuente (71). Es, por tanto, la fuente más utilizada en la actualidad (71, 73); prácticamente todos los autotrasplantes se realizan con progenitores de sangre periférica, y aunque durante mucho tiempo se dudó de su utilidad en el trasplante alogénico, por el temor de que la mucho mayor

dosis de linfocitos T del donante en las aféresis podría incrementar mucho el riesgo de EICH y las complicaciones del trasplante, diversos estudios randomizados han demostrado que los resultados son similares o mejores en la mayoría de los casos (9).

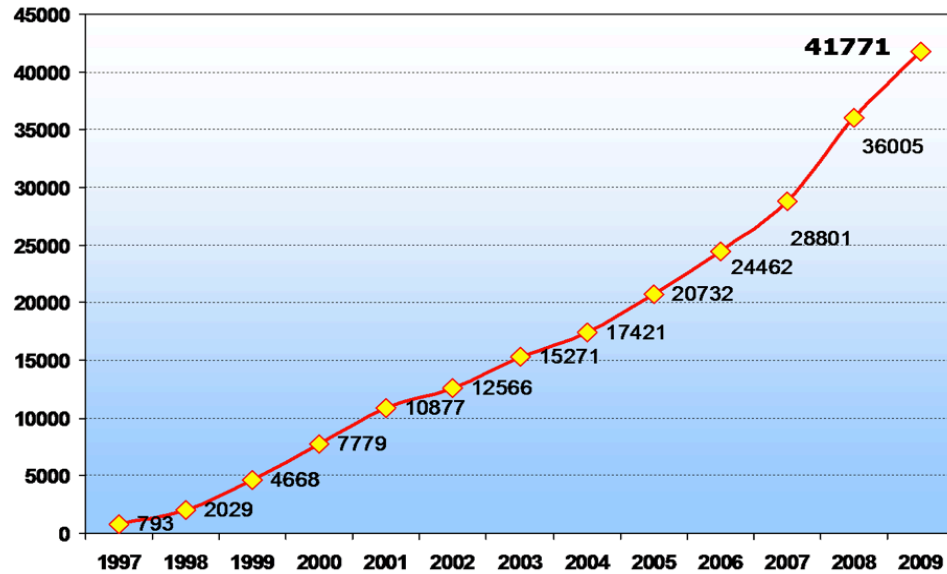
### **Trasplante de sangre del cordón umbilical:**

Una tercera fuente de progenitores, que se ha revelado con un enorme potencial terapéutico, es la sangre de cordón umbilical (SCU). En 1989 el grupo de Broxmeyer describió la existencia de CHM en la SCU en cantidades suficientes para utilizarlas en trasplantes. Muy poco después se realizó el primer trasplante exitoso utilizando esta fuente en un niño con anemia de Falconi (69, 71). Se ha empleado en enfermedades genéticas y malignas y se ha utilizado en pacientes con compatibilidad total o parcial, familiares y no familiares, permitiendo que pacientes que no presentan un hermano HLA-idéntico ni donantes compatibles en los registros internacionales puedan ser trasplantados (71, 74, 83).

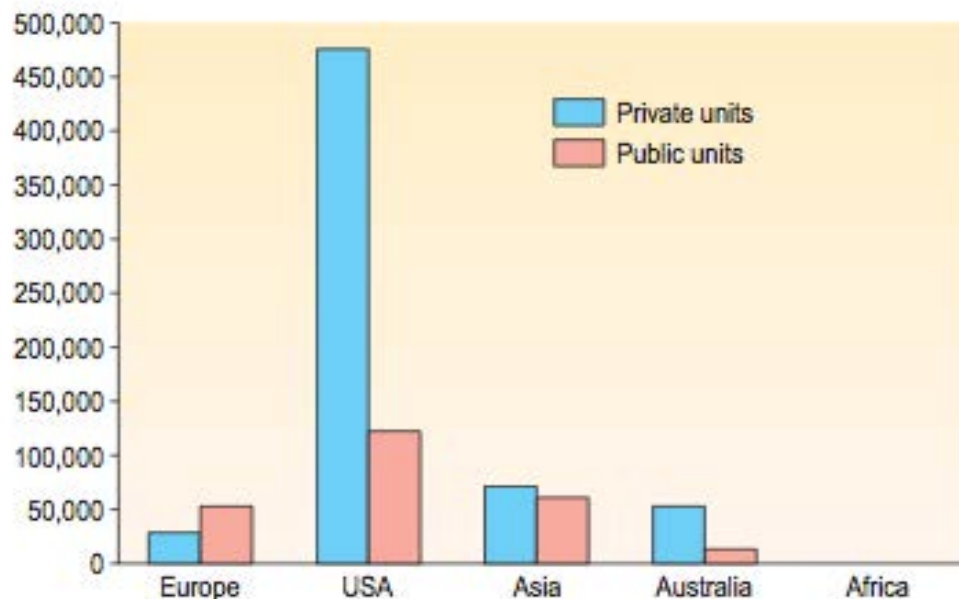
Las células madre hematopoyéticas, obtenidas de donantes sanos y no del mismo paciente a tratar, de bancos públicos de sangre del cordón umbilical, se han utilizado con éxito en el tratamiento de más de 70 indicaciones durante más de 15 años, ya que pueden ser congelados y descongelados sin ser sometidos a una pérdida sustancial de la función. Estas células madre hematopoyéticas se han utilizado en el tratamiento de neoplasias del sistema hematopoyético y linfático, trastornos metabólicos, inmunodeficiencias, hemoglobinopatías o defectos genéticos (74, 84).

Un estudio de la International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) estima que desde 1998, el 20% de los trasplantes de células madre en pacientes jóvenes (<20 años) han sido trasplantes de sangre del cordón umbilical. En Japón, en la actualidad, aproximadamente el 50% de los TPH de donantes no emparentados están llevando a cabo con las células de sangre del cordón umbilical (85).

Este tipo de trasplante se aplican cada vez más y existe una red internacional cada vez mayor de bancos públicos (86) y también privados de SCU que en conjunto ya almacenan cientos de miles de unidades (69, 72, 85). Hoy en día, más de 300.000 los injertos de sangre de cordón están disponibles en más de 40 bancos de sangre de cordón. Estos bancos juegan un papel importante en el proceso de trasplante de sangre del cordón umbilical (74, 84, 85).



Gráfica 4: Evolución de las unidades de sangre de cordón umbilical almacenadas en España desde 1997 hasta 2009 (78).

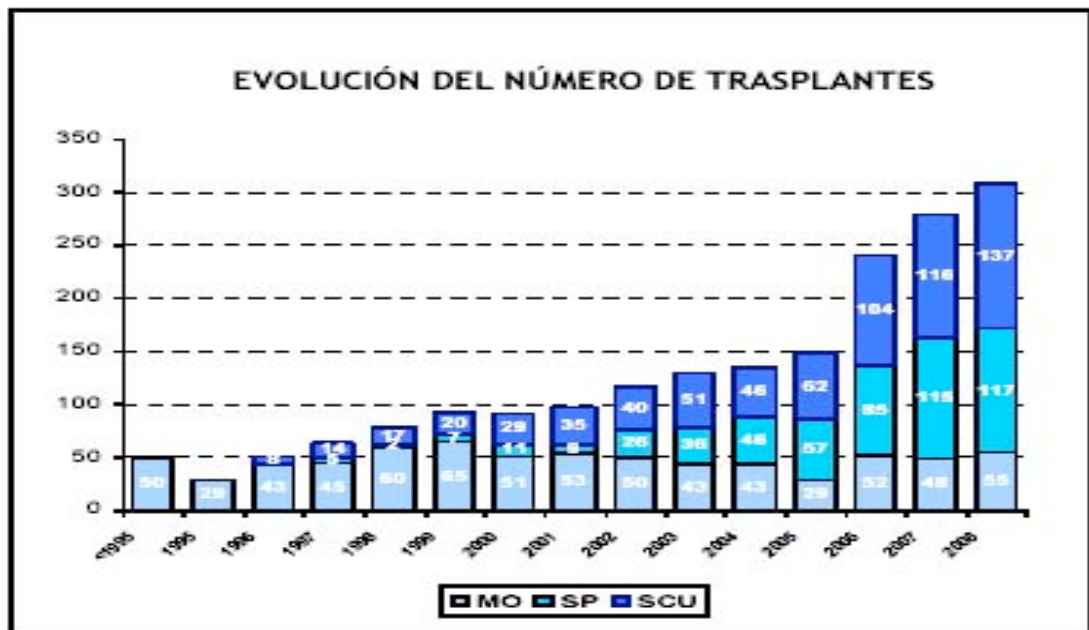


Gráfica 5: Número de unidades de sangre de cordón umbilical disponibles en los bancos públicos y privados en todo el mundo en el año 2005 (87).

La Fundación Josep Carreras, a través del REDMO, dispone de un servicio dirigido a los centros españoles trasplantadores para facilitar la búsqueda de unidades de SCU idóneas para pacientes que requieren un trasplante y no disponen de un donante compatible entre sus familiares.

Este nuevo sistema, incluido en el Plan Nacional de Sangre de Cordón Umbilical del Ministerio de Sanidad y Política Social, se denomina Oficina de Sangre de Cordón Umbilical, y sin duda mejorará el proceso de selección de las unidades de este tipo de PH. Con esta pionera iniciativa el REDMO se convierte en uno de los pocos registros del mundo que la lleva a término.

En la siguiente gráfica podemos observar la evolución en el número de donantes según la fuente de PH utilizada (76):



Gráfica 6: Evolución del número de TPH según la fuente utilizada

En un análisis de los 562 primeros trasplantes efectuados con células madre de sangre de cordón umbilical a personas sin relación familiar con los donantes, realizado en el New York Blood Center, se observó la supervivencia del injerto en aproximadamente 85% de los pacientes, aunque con una velocidad menor que la observada con la médula. Cerca de 23% de los pacientes presentó EICH grave. El riesgo de fracaso del injerto estuvo en relación con la cantidad de células transfundidas por kilogramo de peso corporal (72).

Las principales ventajas de la SCU son su disponibilidad y una menor alorreactividad en comparación con otras fuentes (MO o SP), debido a que las células inmunitarias que contiene son las de un recién nacido, que se traduce en una menor incidencia de EICH, lo que quizá refleja el escaso número de células T y en



que puedan utilizarse unidades de SCU menos histocompatibles que en el caso de las otras fuentes (9, 69, 71, 72, 83, 85). Con la médula ósea se necesita la compatibilidad de seis tipos de antígenos, mientras que con la sangre del cordón umbilical se puede realizar un trasplante exitoso con sólo cuatro (73).

También existe un menor riesgo de transmitir infecciones por los virus latentes, como citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (VEB) (71, 73, 85). Otras ventajas de esta fuente de PH es que no existe riesgo para el donante, el tiempo de búsqueda es menor, se puede utilizar en accidentes nucleares, y existe la posibilidad, si es preciso, de combinar varios PH con origen de varios donantes (71).

Sus mayores desventajas son su escaso volumen (y por tanto el relativo bajo número de progenitores que contiene), lo que limita su aplicación en adultos (71, 72) y se traduce en más largos periodos de aplasia tras el trasplante; una lenta reconstitución inmunológica en adultos, que pone a los receptores en un elevado riesgo de infecciones graves (9, 69, 71, 83, 85); la falta de posibilidad de utilizar la transfusión de linfocitos del donante para la inmunoterapia (85); la imposibilidad de una segunda donación en caso de fallo del implante, y la posibilidad de transmisión de enfermedades genéticas no reconocibles en el momento del nacimiento (71).

Para la obtención de estas células se necesitan una serie de requisitos como: mujeres con historia obstétrica normal, controles serológicos negativos durante la gestación, ausencia de antecedentes médicos maternos o paternos que supongan un riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas o genéticas a través de la sangre del cordón, desarrollo normal del parto y consentimiento informado firmado por la madre. Se deben excluir partos antes de las 32 semanas, fiebre en el momento del parto mayor de 38°C, inmunización feto-materna y signos de sufrimiento fetal. (71). Los resultados serológicos, junto con el volumen, celularidad, estudio HLA y grupo sanguíneo, se guardan en un registro confidencial autorizando el uso terapéutico de la donación (71).

➤ **Según el acondicionamiento empleado:**

**Trasplante mieloablativo (AMA):**

A este tipo de trasplante se le denominó “mieloablativo” o convencional por su agresividad y toxicidad secundaria al régimen de preparación; se reservó para

enfermos jóvenes y en buenas condiciones generales, usualmente menores de 45 años (49).

Se administra QT de alta intensidad que puede estar o no acompañada de RT, y cuyos objetivos son (51):

- Eliminar las células hematopoyéticas (y tumorales en neoplasias) del receptor.
- Crear espacio medular para los nuevos PH.
- Inmunodeprimir al paciente para evitar el rechazo de los nuevos PH.

### **Trasplante de intensidad reducida (AIR):**

Se administra QT con fines inmunomoduladores, que facilitan el implante y la sucesiva sustitución de la hematopoyesis del paciente por la del donante (51). Existen dos modalidades:

- Parcialmente ablativo: **Mini TPH.**
- No mieloablativo (ANM): **Micro-TPH.**

En el trasplante no-mieloablativo, mediante quimioterapia +/- radioterapia de intensidad reducida, se logra que el receptor sea incapaz de rechazar el establecimiento de las células hematopoyéticas alogénicas y de tener una respuesta inmune del injerto contra el huésped. Los linfocitos provenientes del donador en un trasplante hematopoyético no mieloablativo son capaces de abrirse paso en esta pluralidad celular, destruyendo mediante citotoxicidad las células supervivientes del paciente; en este caso, los linfocitos T y las denominadas células NK (natural killer) o linfocitos K, son los principalmente responsables del fenómeno.

Su objetivo es lograr suficiente inmunosupresión del paciente para que no rechace el injerto, pero sin tratar de erradicar toda la enfermedad, confiando en que el efecto injerto contra tumor sea el responsable de su curación. Tienen la ventaja de su menor toxicidad inmediata, lo que permite realizarlos en personas de edad más avanzada o con enfermedades concomitantes que contraindicarían un trasplante convencional (9, 49).

Con la introducción de esquemas no mieloablativos se incrementó en forma importante el número de pacientes beneficiados con un TPH, ya que este esquema es menos tóxico, y los pacientes que antes eran considerados inadecuados para un esquema convencional por su edad, condición clínica o porque se encontraban en la

primera remisión de su enfermedad, pueden ahora ser trasplantados (9, 52, 88, 89). Mediante este trasplante de intensidad reducida se ha disminuido la incidencia y la severidad de la mucositis (90).

Sin embargo, el trasplante no mieloablativo, al igual que el mieloablativo no ha sido tan útil en las LLA como en otros tipos de neoplasias. Al parecer el rápido crecimiento tumoral posquimioterapia en un paciente trasplantado impide el establecimiento de los linfocitos del donador y el efecto antileucémico del injerto; otra explicación es la variabilidad de los tejidos a ser susceptibles al daño causado por los linfocitos alogénicos trasplantados (49).

#### **II.B.4.6 Procedimiento en el TPH.**

Los pasos a seguir en la realización de un TPH son (71):

- Selección del receptor.
- Estudio de la pareja donante-receptor. Estudio de compatibilidad HLA y otros estudios necesarios pretrasplante.
- Determinar el tipo de trasplante y la fuente de PH.
- Determinar el régimen de acondicionamiento a utilizar.
- Ejecución del trasplante.
- Seguimiento del paciente trasplantado

A continuación describiremos los tres últimos procedimientos que componen la ejecución de dicho TCPH, puesto que los tres primeros ya han sido expuestos anteriormente.

##### **➤ Acondicionamiento:**

Es la administración de QT +/- RT en altas dosis con el objetivo de (9, 51, 54, 91):

- Eliminar las células tumorales.
- Permitir el prendimiento, evitando el rechazo del injerto en los alo-TPH.
- Facilitar el efecto injerto contra tumor (alo-trasplante).

Una vez terminado el régimen de acondicionamiento, hay un periodo de reposo que dura entre 24 y 72 horas antes del trasplante, debido a la vida media de las drogas (91)

El tratamiento estándar desde los años 80 ha sido la asociación de irradiación corporal total (ICT) con dosis altas de ciclofosfamida. En 1983 se introdujo un régimen que incluía sólo quimioterapia, sustituyendo la ICT por busulfán a dosis altas. Posteriormente se han ido modificando los regímenes de acondicionamiento, incluyendo nuevos fármacos y nuevas combinaciones en un intento de mejorar la eficacia antitumoral sin incrementar la toxicidad (9).

➤ **Movilización y aféresis:**

La sangre periférica en su estado normal no contiene el número adecuado de células germinales como para permitir una recogida eficiente. Para poder recoger el número suficiente de células germinales es necesario estimular la producción de éstas, como hemos señalado anteriormente. Puede requerir o no el ingreso del paciente (9, 91). Las células germinales de sangre periférica (CGSP) se recogen durante la aféresis, mediante separadores celulares comerciales que se programan para recolectar linfocitos o leucocitos de baja densidad. El resto de los componentes sanguíneos se devuelven al paciente. Los efectos secundarios de la aféresis son mínimos pero incluyen hipocalcemia, fatiga, anemia. Después de cada recogida, las células se guardan en una bolsa para sangre y se conservan en frío con dimetilsulfato como crioprotector. Las células se mantienen congeladas a  $-196^{\circ}\text{C}$ . (51, 91).

El grupo de la Universidad de Nebraska realizó la primera experiencia clínica de trasplante alogénico utilizando progenitores de la sangre periférica (SP). En este ensayo hubo una efectiva demostración de recuperación de todos los linajes linfohematopoyéticos en el receptor, si bien en trabajos preclínicos ya se había establecido la posibilidad de este procedimiento (92).

➤ **Manipulación del injerto:**

Es el procedimiento orientado a eliminar células tumorales ex vivo, eliminar linfocitos T, disminuir los glóbulos rojos (GR) en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo clásico o disminuir los volúmenes que se van a criopreservar. Es un paso optativo, y variable según cada caso particular (51, 91).

➤ **Infusión de PH:**

Cuando el paciente está preparado, los PH son descongelados e infundidos a la sangre del paciente. Se realiza con un baño termostático a 37°C y constituye el día 0 del TPH (51, 54, 91). A nivel internacional se ha decidido señalar los días de acondicionamiento como días en negativo, el día de la infusión en día 0 y los días posteriores en positivo, para así reconocer en qué momento del trasplante nos encontramos solo con mirar el día (51, 91).

➤ **Aplasia post-trasplante:**

Se denomina así al período post-infusión, en que el paciente se encuentra aplásico, sin producir elementos formes o figurados. Como cursa con agranulocitosis prolongada, requiere de cuidados en unidades especializadas para su soporte. (51, 54, 91). Abarca desde el día 0 al día +12 - +16. Es un grupo con riesgo de complicaciones debido a la toxicidad del acondicionamiento y por la intensa mielodepresión (51).

➤ **Recuperación hematopoyética (prendimiento):**

Se conoce así a esta etapa en la que, por lo general, los recuentos de la sangre periférica, que alcanzan su nivel más bajo al cabo de varios días o una semana después del trasplante, cambian (72). A partir del día 10 a 14 post-infusión de PH aparecen los primeros leucocitos, neutrófilos, reticulocitos y plaquetas propias del paciente. Estos nuevos neutrófilos, así como los GR y plaquetas son capaces de desarrollar su función tan pronto como son regenerados (51, 54, 91). La velocidad de recuperación depende del origen de las células madre, del uso de factores de crecimiento después del trasplante y del tipo de profilaxis utilizada frente a la EICH. Cuando el origen de las células madre es la médula se recuperan hasta 100 granulocitos/l hacia el día 16 y hasta 500/l hacia el día 22. El uso de las células madre de la sangre periférica movilizadas por medio de G-CSF acelera la recuperación alrededor de una semana, frente al trasplante de médula. El uso de factores de crecimiento mieloides (G-CSF o GM-CSF) después del trasplante acelera la recuperación entre tres y cinco días más, mientras que la administración de metotrexato para prevenir la EICH retrasa el injerto un periodo similar (72).

Existe en este grupo el riesgo de desarrollar EICH aguda (51) como consecuencia del tratamiento de preparación.

Normalmente el paciente suele estar ingresado en una cámara de aislamiento durante esta fase y en las dos anteriores (51,91).

➤ **Recuperación inmune:**

Abarca un período aproximado de 6 meses post-trasplante, en el que se realiza lentamente la generación de las subpoblaciones de linfocitos T , B y la producción de inmunoglobulinas. La recuperación de la inmunidad implica la reconstitución de una familia diversa de células y moléculas: el sistema inmune innato de los linfocitos citolíticos naturales, la inmunidad de adaptación de la T y células B, la regeneración de las células presentadoras de antígeno y la producción de anticuerpos. (51, 54, 68). La aparición de un sistema inmune totalmente funcional es un proceso lento e incompleto a menudo después de un trasplante alogénico de células madre (93), ya que mientras que la mayoría del sistema inmune innato se recupera rápidamente y de manera competente, la reconstitución linfoide puede estar bastante retardada en términos de número de células y de la función global. (93), debido a varios factores como son (51):

- La propia complejidad del sistema inmunitario, en cuanto a la regeneración linfocitaria y la insuficiencia de un órgano central en la reconstitución inmune como es el timo.
- La administración post-TPH de fármacos inmunosupresores como profilaxis o tratamiento de la EICH.
- El propio efecto inmunosupresor de la EICH, ya que junto con otros órganos, tiene el sistema linfoide como diana.

Así, el tiempo requerido para la reconstitución completa del sistema inmune postrasplante varía de 6 meses hasta más de dos años, dependiendo fundamentalmente del tipo de trasplante y la presencia de EICH crónica. Durante al menos 6 meses existe riesgo de complicaciones tardías: infecciosas e inmunes (EICH crónica) (51).

### II.B.4.7 Futuro de los trasplantes hematopoyéticos.

Entre los años 1970 y 1980 se publicaron estudios experimentales que sugerían que la destrucción selectiva del tejido linfoide o “inmunoablación” era suficiente para permitir la tolerancia a aloinjertos; sin embargo, hasta 1981 se observa que aquellos enfermos con leucemia sometidos a un trasplante alogénico y que además desarrollaron la enfermedad del injerto contra huésped (EICH), tuvieron mejor supervivencia libre de enfermedad, es decir, planteándose un efecto de los linfocitos T del donador contra la leucemia del paciente, mecanismo que contribuía a la eliminación de la totalidad de las células leucémicas. El terreno para la aparición del trasplante “no mieloablativo” o de “intensidad reducida” estaba preparado. (49)

En enfermedades autoinmunes, como esclerosis múltiple, lupus eritematoso, artritis reumatoide, citopenias autoinmunes, etc, se han observado remisiones duraderas en algunos pacientes tras el trasplante autólogo. Sin embargo, no parece una opción curativa ya que las recaídas son muy frecuentes. El alotrasplante podría ser un tratamiento curativo, pero debido a su alta toxicidad actual no ha sido valorado adecuadamente (9). Además, el creciente éxito del trasplante hematopoyético ha constituido durante más de medio siglo el paradigma de la existencia de células madre adultas. Hasta hace poco más de una década, hablar de células madre no embrionarias era referirse casi inequívocamente a la MO o a las CMH, ya que fueron éstas las primeras en conocerse y en ser aplicadas al tratamiento de enfermedades humanas. Al ser el hematopoyético un tejido líquido trasplantable que se puede cultivar y manipular *ex vivo*, las CMH se han convertido en una herramienta insustituible para un sinnúmero de terapias celulares y aplicaciones en medicina regenerativa, así como en una diana preferida para la terapia genética. (69). Esto hace que aún existan numerosas futuras líneas de aplicación de esta técnica como tratamiento de patologías aún no bien controladas.

## II.C Manifestaciones bucodentales neoplasias hematológicas.

---

---



## **II.C MANIFESTACIONES BUCODENTALES NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.**

### **II.C.1 GENERALIDADES.**

El tratamiento oncológico puede producir efectos tóxicos inevitables en las células normales. Estos efectos tóxicos relacionados con el tratamiento repercuten principalmente en aquellos tejidos que presentan un recambio celular acelerado, entre los que se encuentra la mucosa que reviste el sistema gastrointestinal, mucosa oral incluida. La cavidad oral es muy susceptible a los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimioterapia oncológica y de la radiación ionizante (94, 95). Este riesgo se debe a una multitud de factores, entre ellos, las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y diversa existente y al trauma sobre los tejidos orales durante la función oral normal (95, 96).

Las toxicidades orales severas pueden afectar a la aplicación óptima de los protocolos oncoterapéuticos. Por ejemplo, puede ser necesario reducir o retrasar la administración de la dosis del tratamiento (97), para permitir que se resuelvan las lesiones orales. En casos de morbilidad oral severa, es posible que el paciente no pueda continuar la terapia antineoplásica, teniendo que ser interrumpido el tratamiento, lo cual puede llegar a afectar directamente la supervivencia del paciente (95, 97, 98, 99).

La incidencia de las lesiones orales, varía en función de la entidad clínica patogénica, el tipo de tratamiento aplicado y el estado bucal previo a la aparición de la enfermedad (95, 98, 100, 101), habiéndose descrito:

- Un 10% secundaria a la quimioterapia auxiliar (95).
- Un 40% consecuencia de la quimioterapia terapéutica (95, 98, 101, 102, 103, 104).
- Un 70 - 80% cuando se es sometido a trasplante de células madres hematopoyéticas (TPH) (97, 98, 101 - 104).
- Un 100% de los casos cuando la radioterapia aplicada afecta a zonas de la cabeza y el cuello que incluyen la cavidad oral (95, 105).

Su incidencia es mayor en pacientes jóvenes y en mujeres (106), y en los tumores hematológicos con respecto a los tumores sólidos (107). Las complicaciones orales asociadas con la quimioterapia y la radioterapia como tratamiento del cáncer, son el resultado de interacciones complejas entre factores múltiples (94, 95, 108). Los factores que más contribuyen a la alteración de la cavidad oral son los factores traumáticos que lesionan los tejidos epiteliales, la atenuación de los sistemas inmunitarios y de otros sistemas protectores, y la interferencia con la higiene bucodental normal. Las causas principales pueden, entonces, atribuirse tanto a la "estomatotoxicidad directa" como a la "estomatotoxicidad indirecta". Las primeras comienzan por la lesión primaria de los tejidos orales, mientras que las segundas, son causadas por toxicidades no orales que afectan secundariamente la cavidad oral, como la mielosupresión, y la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales protectores, secundaria a la necrosis de las células secretoras de las glándulas salivales (95).

Rojas-Morales y col (109) reportaron que el 60% de los 154 niños y adolescentes con cáncer tenían gingivitis y 18% mucositis oral. Gordón-Núñez y col (110n) en un estudio de 40 niños y adolescentes con neoplasias malignas encontraron que el 52 % de estos pacientes presentaban mucositis oral y un mayor riesgo de complicaciones orales (111).

Clarkson y Eden (112) reportaron, que el 43% de los niños en edades entre 1 y 14 años de edad, diagnosticados con cáncer, tenían caries sin tratar y solo un 35% había sido visto por el odontólogo desde que se le había diagnosticado la enfermedad. Igualmente, han sido descritas un significativo porcentaje de infecciones bacterianas que no habían sido previamente tratadas en este tipo de pacientes (111).

## II.C.2 MANIFESTACIONES ORALES DERIVADAS DE LA RT.

La irradiación sobre la cabeza y el cuello, puede dañar irreversiblemente las glándulas salivales, la mucosa oral, la irrigación sanguínea, los músculos y los huesos, lo que puede dar lugar a hiposialia, numerosas caries dentales, trismo, necrosis de los tejidos blandos y osteorradionecrosis (95). Las complicaciones orales debidas al tratamiento con radiación ionizante se resumen en la tabla 5.

Agudas	Crónicas
Mucositis oral, Estomatitis infecciosa Dermatitis	Fibrosis y atrofia de la mucosa
Infección Bacteriana Micótica	Hiposialia Caries dental
Disfunción de las glándulas salivales Sialadenitis Hiposialia	Necrosis de tejidos blandos
Disfunción del sentido del gusto (Elad_2015_Basic)	Fotosensibilidad
	Osteorradionecrosis
	Disfunción del sentido del gusto Ageusia Disgeusia
	Fibrosis muscular y cutánea Trismo
	Infecciones Micóticas Bacterianas

Tabla 5: Complicaciones orales de la radioterapia (108, 113, 114, 115).

Las radiaciones ionizantes utilizadas en el tratamiento de las neoplasias, causan un daño irreversible de las glándulas salivales, con mayor afectación del parénquima que del estroma, ocasionando por tanto una hiposialia. En algunos casos, esta destrucción puede llegar al 90% de la actividad glandular, siendo la parótida la glándula más afectada (116) y contribuir al desarrollo de mucositis (16, 117).

La severidad de la hipofunción de las glándulas salivales está directamente relacionada con la dosis de radiación, produciendo un daño irreversible y permanente con dosis de 4000 cGy dirigidas directamente sobre la glándula. Pero además, la

radioterapia no sólo causa disminución de la cantidad de saliva producida, sino que también afecta cualitativamente a su composición, pues disminuye la concentración de bicarbonato lo que trae aparejado una reducción de la capacidad buffer y del pH. Igualmente disminuyen los niveles de sodio, cloro, y otros electrolitos (116).

También el grado y la duración de la mucositis en pacientes tratados con RT está relacionado con la fuente de radiación, dosis acumulada, la intensidad de dosis, el volumen de la mucosa irradiada, el tabaquismo, el consumo de alcohol, y la higiene oral. El eritema de la mucosa se produce durante la primera semana en los pacientes tratados con el protocolo estándar de 200 cGy diarios de los programas de radioterapia fraccionada. Mucositis y úlceras confluentes se describen en la cuarta semana de sesiones de tratamiento con la misma dosis de radiación. Con programas diarios fraccionados de menos de 200 cGy, y en relación a la severidad de la mucositis se espera que ésta sea menor (118). Sin embargo, y por el contrario, en los programas de radioterapia acelerada, hay lesiones de mucositis antes de las 3 semanas de la aplicación de la radioterapia (103).

### II.C.3 MANIFESTACIONES ORALES DERIVADAS DE LA QT.

La cavidad oral es uno de los lugares que con mayor frecuencia presenta lesiones secundarias a los tratamientos quimioterapéuticos aplicados en los pacientes con hemopatías, principalmente en las leucemias linfoblásticas agudas (LLA) (117).

Las complicaciones orales relacionadas con la quimioterapia son debidas a múltiples factores, destacando la lesión letal y subletal de los tejidos orales, la deficiencia inmunitaria y la interferencia con el proceso normal de curación, derivados del daño directo de los tejidos orales secundarios a la quimioterapia y del daño indirecto debido a la toxicidad regional/sistémica. Estas complicaciones pueden ser agudas, apareciendo durante la terapia, o bien crónicas (12, 23, 119).

Como ya hemos comentado, alrededor del 40% de los pacientes que están bajo tratamiento de QT desarrollan algún tipo de complicación oral como resultado de los efectos directos e indirectos de los agentes quimioterapéuticos, debido a que tratan de destruir las células en proliferación y de crecimiento rápido. Los agentes citotóxicos destruyen las células tumorales de forma fraccionada, lo cual coincide con cada exposición a los fármacos. Las manifestaciones directas de la quimioterapia son la destrucción de las células de la membrana basal del epitelio y el parénquima de las glándulas salivales y las indirectas son derivados de la mielosupresión, que dan lugar a hemorragias e infecciones. Además, algunas de las drogas utilizadas como quimioterápicos son excretadas por la saliva, aumentando así la exposición del epitelio oral (100, 120, 121). El tipo de complicaciones varía con el medicamento, la dosificación y la duración de la terapia realizada (117).

Algunos tipos de lesiones que se pueden encontrar como consecuencia del tratamiento de quimioterapia son: la estomatitis, la xerostomía, la gingivitis, el trismo, debido al efecto antipiramidal de algunos fármacos antieméticos utilizados junto a la quimioterapia como a fentoniазina (14, 122) la caries dental, la celulitis, la colonización infecciosa, especialmente por *Candida*, pero la complicación principal suele ser la mucositis oral (23, 117, 119, 123). Entre los efectos tóxicos indirectos podemos encontrar las náuseas, el vómito, la diarrea y la mielosupresión (117).

En la tabla 6 se relacionan los factores de riesgo con las complicaciones orales derivadas del tratamiento con QT.

Complicación	Factores de riesgo directo	Factores de riesgo indirecto
<b>Mucositis oral local/sistémica</b> (18, 100, 124)	Citotoxicidad de la mucosa Trauma físico o químico Mal estado salud bucodental Hiposialia Tabaco Edad: niños y mayores de 50 años	Inmunidad reducida infecciones locales reactivación del VHS Quimioterapia: Tipo de droga, dosis, intensidad, neutropenia Radioterapia: Fracción, localización, combinación con QT
<b>Infecciones orales Virales</b>		Inmunidad sistémica reducida
<b>Infecciones orales Micóticas</b>		Inmunidad sistémica reducida Disfunción de las glándulas salivales Alteración de la flora bucal (reducción de la flora bacteriana)
<b>Infecciones orales Bacterianas</b>	Higiene oral inadecuada Pérdida de integridad de la mucosa Patógenos adquiridos	Inmunidad sistémica reducida Disfunción de las glándulas salivales
<b>Disfunción del sentido del</b>	Toxicidad de los receptores del gusto	
<b>Hiposialia</b>	Toxicidad de las glándulas salivales	Fármacos anticolinérgicos
<b>Neuropatías</b>	Consumo de fármacos de vinca alcaloide	
<b>Mucositis gastrointestinal</b>	Citotoxicidad de la mucosa: RT, QT	Náuseas y vómitos
<b>Hemorragia</b>	Mucositis oral Trauma físico Infecciones por VHS	Trombocitopenia Reducción de factores coagulantes (CID)

Tabla 6: Complicaciones orales de la quimioterapia oncológica (125, 126).

#### II.C.4 MANIFESTACIONES ORALES DERIVADAS DEL TPH.

Las complicaciones del TPH pueden ser muchas y muy variadas, dependiendo de múltiples factores entre los que hay que destacar (9):

- **Tipo de TPH:** tienen más complicaciones los alotrasplantes que los autotrasplantes.
- **Enfermedad de base:** más problemas en las enfermedades neoplásicas.
- **Situación de la enfermedad:** peor cuanto más avanzado está el cuadro clínico.
- **Tratamiento de acondicionamiento:** según la intensidad y esquemas empleados.
- Edad y condición física del paciente.

Las complicaciones orales más comunes observadas después del trasplante de médula ósea son la mucositis, la disfunción de las glándulas salivales, la disfunción del sentido del gusto y el dolor. Estas complicaciones pueden, a su vez, producir otras secundarias como deshidratación, disgeusia y malnutrición (97, 98, 99, 121). Además, en los pacientes de cáncer sometidos a mielosupresión, la cavidad oral también puede ser una fuente de infección sistémica (97, 98, 121, 127).

Todas estas alteraciones en cada una de las fases del tratamiento de un paciente sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos, se muestran en la tabla 7, y las revisaremos más detalladamente a continuación.

Grupo del trasplante	Complicación oral
<b><u>Fase I:</u> Preacondicionamiento</b>	<p>Infecciones orales  Caries dentales  Infecciones endodónticas  Enfermedad periodontal  Gingivitis  Periodontitis  Infecciones de las mucosas: viral, micótica, bacteriana  Infiltrados leucémicos gingivales  Cáncer metastático  Sangrado oral  Ulceración oral  Ulceras aftosas  Eritema multiforme  Disfunción temporomandibular</p>
<b><u>Fase II:</u> Acondicionamiento. Fase neutropénica</b>	<p>Mucositis orofaríngea.  Infecciones orales  Infecciones de las mucosas viral, micótica, bacteriana  Infecciones periodontales  Hemorragia  Hiposialia  Disfunción del sentido del gusto  Neurotoxicidad  Dolor dental  Temblor muscular (mandíbula, lengua, etc.)  Disfunción temporomandibular  Dolor mandibular, de cabeza, y dolor de las articulaciones</p>



Grupo del trasplante	Complicación oral
<b><u>Fase III:</u> Injerto. Recuperación hematopoyética</b>	Infecciones de las mucosas: virales, micóticas, bacterianas Enfermedad grave del injerto contra el huésped (EICH) Hemorragia Hiposialia Neurotoxicidad: dolor dental temblor muscular (mandíbula, lengua, etc.) Disfunción temporomandibular: dolor mandibular, dolor de cabeza, dolor de las articulaciones.... Granulomas/papilomas
<b><u>Fase IV:</u> Reconstitución Inmunitaria Postrasplante tardío</b>	Infecciones de las mucosas: virales, micóticas, bacterianas EICH crónico Alteraciones del desarrollo y el crecimiento esquelético y dental Hiposialia Lesiones orales relacionadas con la recaída Segundas neoplasias
<b><u>Fase V:</u> Supervivencia a largo plazo</b>	Recaída o malignidades Segundas neoplasias Alteraciones del desarrollo y el crecimiento esquelético y dental

Tabla 7: Complicaciones orales del trasplante de células madres hematopoyéticas (14, 96, 99, 128).

#### **II.C.4.1 Grupo del pre-acondicionamiento. Complicaciones orales.**

Las complicaciones orales que pueden existir en este grupo tienen su origen, no en el tratamiento aplicado, pues no hay causalidad, sino en la salud oral y sistémica previas, las manifestaciones orales de alguna enfermedad subyacente y las complicaciones orales de la terapia contra el cáncer u otro tratamiento médico administrado con anterioridad (95).

#### **II.C.4.2 Grupo de acondicionamiento. Complicaciones orales.**

Las complicaciones orales en esta grupo surgen principalmente de estomatotoxicidades directas e indirectas asociadas con la quimioterapia de dosis elevada o la quimiorradioterapia y sus secuelas (95). Predominan la mucositis, la hiposialia y las lesiones relacionadas con la mielosupresión, la trombocitopenia y la anemia. Este grupo se caracteriza por ser un período de alta prevalencia y severidad de complicaciones orales (95, 99).

La mucositis oral suele comenzar entre 7 y 10 días después de iniciarse la terapia citotóxica, y permanece presente durante alrededor de dos semanas después de cesar dicha terapia. Pueden surgir infecciones virales, micóticas y bacterianas, cuya incidencia depende del uso de regímenes profilácticos, del estado oral previo a la quimioterapia y de la duración y severidad de la neutropenia. La frecuencia de infección disminuye al resolverse la mucositis y al aumentar el número de los neutrófilos (95, 129, 130).

La hiposialia secundaria a las drogas anticolinérgicas y la disfunción del sentido del gusto se detectan inicialmente en este grupo; la toxicidad se resuelve aproximadamente en 2 ó 3 meses (95).

#### **II.C.4.3 Grupo de recuperación hematopoyética. Complicaciones orales.**

La frecuencia y severidad de las complicaciones orales agudas comienzan habitualmente a disminuir aproximadamente 3 ó 4 semanas después del cese de la quimioterapia. La resolución de la mucositis oral ulcerativa, en el marco de regeneración de la médula, contribuye a esta dinámica. Aunque la reconstitución

inmunitaria se está desarrollando, las defensas inmunitarias de las mucosas orales pueden no encontrarse en su estado óptimo. Así, en el paciente permanece el riesgo de ciertas infecciones, incluso infección de *Cándida* y del virus del herpes simple (VHS). Las infecciones bacterianas de las mucosas, ocurren con menos frecuencia durante esta grupo, a no ser que se retrase el injerto, que el paciente tenga enfermedad aguda del injerto contra el hospedador (EICH) o esté recibiendo terapia contra la misma, ya que el riesgo de EICH oral aguda surge característicamente durante esta fase en los pacientes que han recibido un injerto alogénico (95).

Las hemorragias pueden constituir un problema muy grave, por ello debe ser evitadas en la medida de lo posible, utilizando transfusiones profilácticas de plaquetas. El uso de sangre periférica como fuente de progenitores, acorta de forma importante la recuperación plaquetar y disminuye los requerimientos transfusionales. Todos los productos celulares sanguíneos que se transfunden, deben ser previamente irradiados para evitar la EICH postransfusional, que es ocasionada por los linfocitos que contiene el producto transfundido (9).

#### **II.C.4.4 Grupo de recuperación inmune. Complicaciones orales.**

Las lesiones orales de este grupo están relacionadas principalmente con la toxicidad crónica a causa de la quimioterapia o de la quimiorradioterapia. Predominan las infecciones virales tardías y la hiposialia. Las infecciones bacterianas de la mucosa no son frecuentes, a no ser que el paciente sufra de EICH crónico severo. Otros riesgos que existen son que fracase el injerto, se reproduzca el cáncer y surjan malignopatías secundarias (segundas neoplasias). El paciente sometido a TPH puede desarrollar manifestaciones orales de EICH crónico durante este período (95).

#### **II.C.4.5 Complicaciones orales a largo plazo.**

Los pacientes que han sobrevivido durante un largo periodo de tiempo al cáncer y han sido tratados con dosis elevadas de QT sola o combinada con RT, tienen, por lo general, pocas complicaciones orales importantes permanentes (95).

Tras un repaso general por las complicaciones orales secundarias a los distintos tratamientos oncológicos, QT, RT, Y TPH, nos centraremos más

detenidamente en las alteraciones principales: mucositis, dolor, alteraciones de la saliva, alteraciones del gusto, y neutropenia.

## **II.C.5 MUCOSITIS.**

### **II.C.5.1 Definición.**

Las alteraciones de la mucosa oral deberían denominarse estomatitis, pues el término mucositis puede hacer referencia a cualquier membrana mucosa del organismo (100). No obstante, parece existir un acuerdo en la literatura internacional para denominar como mucositis oral o bucal a las alteraciones que los tratamientos oncológicos provocan en la mucosa oral (100). Este término, tal como describe Köstler (98), surgió a finales de los años 80 para definir la inflamación en la cavidad oral inducida por la QT y la RT, pues esta inflamación, representaba una entidad distinta a otras lesiones orales, denominadas estomatitis, y con otra etiopatogenia (16). Esta inflamación de las mucosas constituye un proceso patobiológico, dinámico y complejo que se inicia clínicamente con la inflamación y el enrojecimiento de la mucosa, pudiendo progresar hacia lesiones ulcerosas y afectar todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano (16, 18, 123, 131, 132).

Se produce por la destrucción de los queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio. Es en realidad una atrofia del tejido escamoso epitelial con ausencia de daño vascular y con un infiltrado inflamatorio en el área basal. En un alto porcentaje de casos, hay un exudado de fibrina hacia la superficie, dando lugar a pseudomembranas (12).

### **II.C.5.2 Etiopatogenia.**

Los mecanismos etiopatogénicos de la mucositis son mixtos. En principio son debidos a una toxicidad directa del fármaco que causa un ataque indiscriminado a todas las células con un índice rápido de proliferación, acompañada por mecanismos indirectos no orales, secundarios a la inhibición de la médula ósea, que afectan la cavidad bucal, como la mielosupresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección (12, 123), lo que favorecerían la sobreinfección y las hemorragias. La invasión directa de las bacterias gram – y hongos puede favorecer también la aparición de mucositis, en un momento en el que el paciente es más susceptible, debido a su estado neutropénico (103). Los

síntomas derivados de la toxicidad directa se observan precozmente, a los 4-7 días, mientras que los derivados de la mielosupresión varían dependiendo del recuento de neutrófilos y del agente quimioterápico administrado, pero por lo general se desarrolla entre 10 y 21 días después de la administración de quimioterapia. (12, 103, 129).

En los últimos 10 años, nuevas evidencias han ampliado la comprensión de la patogénesis de la mucositis oral para incluir en ella sucesos iniciadores en las células y los tejidos de la submucosa que empiezan casi inmediatamente después de la radioterapia o la quimioterapia, con evidencia morfológica mediante la microscopía electrónica y que muestra la histología y el daño temprano en la submucosa aún antes de que los signos clínicos de eritema o ulceración sean evidentes (133). Por lo que, a pesar de que la ulceración del epitelio se produce clínicamente muchos días después del tratamiento, el daño microscópico ha tenido lugar mucho antes, no en el epitelio, sino a nivel del endotelio submucoso. La submucosa actúa como la base física y bioquímica del epitelio, de modo que cuando esta base se rompe, el epitelio se derrumba (16, 133).

La mucositis se desarrolla como resultado final de una secuencia de acontecimientos biológicos relacionados, que a su vez interaccionan entre ellos y que culminan con la lesión y la apoptosis de las células epiteliales basales. Esto se traduce en la pérdida de la renovación epitelial, atrofia y ulceración (133).

A finales de los años noventa, Sonis estableció una nueva hipótesis etiopatogénica en la que describió a la mucositis como un complejo proceso biológico que pasaría por cuatro fases: inflamatoria/vascular, epitelial, ulcerativa/bacteriana y grupo de cicatrización (16). Posteriormente, y tras descubrir los efectos ya comentados sobre la submucosa, se ha modificado este modelo en otro con un grupo más y que muestra cómo avanza la lesión de la mucosa desde su inicio, pasando por la respuesta al daño primario, la amplificación de la señal, ulceración, y por último la curación (133).

Estudios recientes han postulado que sólo el epitelio está involucrado en el desarrollo de la mucositis, y por tanto, la terapia de la mucositis dirigida exclusivamente al células madre epiteliales, podría ser beneficiosa (134, 135). Sin embargo, parece estar claro que la mucositis es un proceso mucho más complejo, de lo que se creyó en un principio, otros componentes de la mucosa, como el endotelio, la matriz extracelular y el tejido conectivo también desempeñan su papel (90, 133).

Nuevas evidencias sugieren que la mucositis se desarrolla como una serie de interacciones dinámicas que empiezan en el epitelio, pero que progresan afectando a componentes de otros tejidos. Así pues, y como resumen, en el nuevo modelo de Sonis (133), el proceso de desarrollo de la mucositis constaría de cinco fases: iniciación, respuesta al daño primario, amplificación de la señal, ulceración, y curación (133).

➤ **Fase de iniciación:**

La iniciación se produce inmediatamente después de la administración de la RT o la QT. En aquellos pacientes que reciben la terapia de dosis de radiación fraccionada, los eventos de iniciación son crónicamente recurrentes, de modo que la cadena de acontecimientos que condujeron a la mucositis oral se activa cada vez que el paciente recibe nuevas dosis de irradiación. El daño inicial directo sobre el ADN puede llevar a la muerte inmediata de las células del epitelio basal y de las células submucosas (124, 129, 133), pero la resultante es un pequeño número de células dañadas y no es de suficiente magnitud como para causar la lesión extensa que caracteriza la presentación clínica de la mucositis. Es importante destacar que, tanto la QT como la RT generan formas reactivas del oxígeno (FRO) que dañan el tejido conectivo, la membrana de las células; estimulan a los macrófagos, y desencadenan una cascada de mecanismos biológicos, moleculares y de distintas vías bioquímicas como la de la p53, el factor nuclear kappa B (NF-kB), y de la ceramida (133).

El daño causado en el tejido por los agentes quimioterápicos induce la liberación de radicales libres, proteínas modificadas y citocinas, tales como factor de necrosis tumoral (TNF alfa), y la interleukina L1 (IL-1), a partir de las células epiteliales y del tejido conectivo. Se cree que estos mediadores inflamatorios causan daño, ya sea directa o bien indirectamente, a través del aumento de la permeabilidad vascular, que puede dar origen a una concentración más alta de agentes quimioterápicos en la mucosa oral (107, 136).

➤ **Fase de respuesta al daño primario:**

Mediante la activación de una serie de vías de señalización, la RT, la QT, y las FRO (directamente) y las células dañadas y su ADN dañado (indirectamente)

precipitan el inicio del proceso biológico que se traduce en la lesión de la mucosa. (133). De los factores de transcripción activados por roturas en las cadenas de ADN y FRO, el factor nuclear-kappaBeta (NF-kB) parece ser el más significativo. Se activa con la radioterapia y la quimioterapia y los resultados en la regulación positiva de genes que conducen a la producción de un grupo de citoquinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral alpha (TNF-alfa), interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), y la interleuquina 6 (IL-6). La liberación de estas citocinas, tiene como resultado lesiones tisulares y apoptosis (133, 137).

Estas proteínas son mediadores efectivos de la lesión, y el aumento de los niveles, tanto en los tejidos y la sangre periférica, se correlacionan con la toxicidad no hematológica inducida por la radiación y la quimioterapia. Es importante destacar que la atenuación farmacológico eficaz de su producción se asocia con mucositis menos frecuentes y graves en los modelos experimentales. Además, el NF-kB también afecta a los genes de la familia BCL2, proporcionando un mecanismo mediante el cual, la inducción de NF-kB directamente pueden promover la apoptosis. Ambos, esfingomielinasa y ceramida sintetasa, se activa por la terapia neoplásicas para iniciar la apoptosis mediada por la vía de la ceramida. Además, los daños directos de la radiación o quimioterapia para los fibroblastos o los daños indirectos mediados por la proteína activadora 1 (AP1), estimulan la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMP). Este grupo de enzimas produce daño en los tejidos de la submucosa y perturba la integridad de la interfase entre el epitelio y la submucosa de la membrana basal (133,137).

El grado de lesión del tejido epitelial en este grupo, está directamente relacionado con la tasa de proliferación del epitelio oral (101, 107). La mayor incidencia y la más rápida recuperación de las mucositis orales, que son observadas en personas jóvenes frente a personas mayores, es debida a una mayor tasa mitótica de células basales mitóticas en los jóvenes (98).

Datos experimentales han mostrado que el curso de la mucositis oral puede ser modificado por diversos factores tales como el factor de crecimiento epitelial, el factor de crecimiento de los queratinocitos, el factor de transformación del epitelio beta 3 (TGF-B3), la respuesta inflamatoria del epitelio oral, y las células encargadas de la defensa inmunológica (98, 138).



➤ **Fase de amplificación:**

En las dos primeras etapas, los múltiples daños conducen a la generación del mensaje que activa las vías normales de respuesta al daño en los niveles celulares y moleculares. Muchas de las proteínas producidas durante la respuesta al daño principal, sirven para estimular el daño adicional a través de circuitos de retroalimentación positiva (133).

Por tanto, a medida que el proceso de la mucositis sigue, las actividades de la dos primeras etapas se combinan de modo que las citocinas proinflamatorias, amplifican el daño de la mucosa iniciado por la radiación y la quimioterapia. El TNF- $\alpha$  activa la ceramida; otras vías conducen a los daños tisulares y activan también la vía de la transcripción mediada por NF- $\kappa$ B. En un circuito de retroalimentación, estos procesos se traducen en aumento de la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6. TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ . Además, también se activan las metaloproteinasas de la matriz, lo que conduce a un daño tisular directo.. Estos bucles de retroalimentación, amplían la respuesta de la lesión inicial al potenciar la señal original biológica. Estos procesos prolongan los daños causados al seguir proporcionando señales durante varios días después de la lesión inicial de quimioterapia o radiación (133).

➤ **Fase de ulceración:**

Ésta es probablemente la más sintomática y compleja biológicamente, de todas las cuatro fases (107, 133). Este es el momento en el que la mucositis tiene un mayor impacto sobre la calidad de vida del paciente, al ser éste más susceptible a las infecciones, y a las hemorragias, puesto que el fallo de las barreras de la mucosa es concomitante con el estado neutropénico, aumentando por tanto el riesgo de infecciones sistémicas a través de las lesiones de la cavidad oral (107, 132).

Este grupo, tiene lugar una semana después del inicio del tratamiento antineoplásico, cuando las áreas del epitelio mucoso se erosionan. Las ulceraciones de la mucositis, son generalmente profundas, extensas y dolorosas (124, 133). La erosión del epitelio y la exudación de fibrina dan lugar a úlceras que en ocasiones, se cubren de una pseudomembrana blanca de tejido fibrinoso (124, 132, 133, 139) y de células muertas (133), lo cual en un ambiente propicio para la colonización secundaria de bacterias (133). Ambos organismos, gram-positivas y gram-negativas,

prosperan en la psuedomembrana y pueden avanzar e invadir la submucosa, dando lugar a bacteriemias. Esto supone, en el caso de pacientes neutropénicos, un riesgo significativo de sepsis (133). Además, la colonización bacteriana, especialmente por organismos Gram negativos y hongos, causa la liberación de metabolitos bacterianos como endotoxinas, que estimulan la liberación de células mononucleares, lo cual trae consigo la liberación de mediadores antiinflamatorios como la IL- 1, óxido nítrico, y TNF- alfa (98, 132), dando lugar a un importante infiltrado inflamatorio (133).

Es en este periodo, en la fase de ulceración, cuando la mucosa es más susceptible a la infección y la hemorragia, y cuando se observan los picos más altos de dolor (98, 132).

➤ **Fase de cicatrización:**

En la mayoría de los casos, las úlceras de la mucositis se resuelven espontáneamente en dos o tres semanas tras la finalización del tratamiento (133). De todas las etapas de la mucositis, la grupo de curación es probablemente la menos aclarada. En ella se incluyen elementos relacionados con la diferenciación y proliferación celular (98, 107, 132, 136), la recuperación hematopoyética, el restablecimiento de la flora microbiológica oral (98, 107) y la ausencia de los factores que pudieran interferir con la cicatrización, como pueden ser los procesos infecciosos o la irritación mecánica (98). El restablecimiento del epitelio, de la inmunidad local y de los sistemas antimicrobianos, reduce el número de patógenos y por tanto se reduce la inflamación (139).

La ciclooxigenasa-2 (COX-2), expresada por los fibroblastos y por el endotelio vascular, puede desempeñar un papel en la reconstrucción de la submucosa. Además, la potenciación de la angiogénesis por parte de la COX-2, es una característica del final de la grupo ulcerativa. La matriz extracelular, proporciona señales al epitelio que afectan a su migración, proliferación y diferenciación. Incluso después de la regeneración del epitelio, la estructura de la submucosa reconstituida, no es idéntica al estado anterior al daño mucotóxico (133).

La rapidez en el desarrollo de estas fases, afecta directamente a la duración de la mucositis, pero probablemente, no al pico de intensidad del dolor experimentado por el paciente (107).

A continuación mostramos un esquema en el que se resumen las fases anteriormente comentadas (Fig. 7)

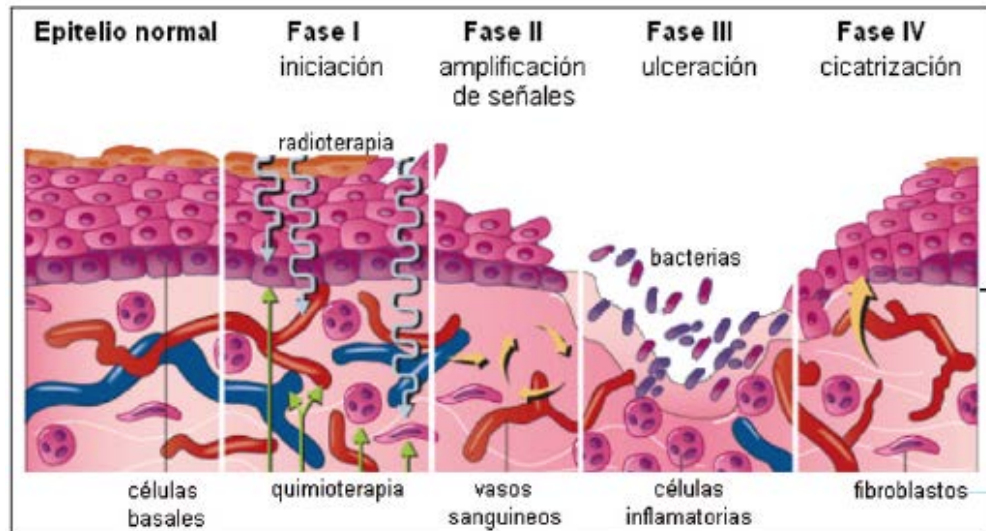


Fig. 7: Fases en el desarrollo de la mucositis oral (140).

### II.C.5.3 IMPORTANCIA DE LA MUCOSITIS.

La localización habitual de las lesiones es el epitelio no queratinizado: paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de labios, cara ventral de la lengua y suelo de la boca (12, 16, 104, 141, 118, 142, 143). También se ha reportado la obstrucción de la vía aérea por la formación de pseudomembranas a nivel de las cuerdas vocales (117).

Las mucositis orales representan un factor de riesgo significativo para las infecciones sistémicas, particularmente cuando el paciente se encuentra en estado neutropénico (98, 121), ya que un 20 – 50 % de las septicemias en los pacientes inmunodeprimidos se originan en la boca (97).

Además, la presencia de mucositis, puede tener consecuencia sobre:

- La **interrupción del tratamiento antineoplásico**, (97, 98, 118, 129, 130, 143, 144, 145 ) o el fracaso del mismo (118, 143).
- Una **limitación en la dosis** (103, 129, 144).
- La **afectación de la calidad de vida**: La calidad de vida (CDV) es un concepto dinámico, multifocal y relacionados con el funcionamiento

físico, cognitivo, emocional, social y el bienestar del paciente. Las cuestiones relacionadas con la calidad de vida son habitualmente citados por los supervivientes de cáncer como uno de sus mayores preocupaciones, siendo una consideración especialmente importante en el asesoramiento, implementación y gestión del seguimiento del paciente una vez realizados los tratamientos, como el trasplante alogénico de células hematopoyéticas (HCT) (23, 99, 120, 127, 129, 130, 144, 146, 147, 148, 149).

- La **estancia hospitalaria**, que puede verse incrementada en 4 días o incluso más (98, 107, 129, 144, 150 – 154).
- Incremento en los **gastos terapéuticos** debido a la necesidad de nutrición total parenteral, neutropenia febril prolongado, medicamentos adicionales para el tratamiento de la infección y el mayor uso de analgésicos opioides (23, 98, 104, 120, 121, 129, 136, 137, 143, 144, 146, 151, 153, 155, 156).
- Aumento de la **morbilidad y de la mortalidad** (104, 120, 127, 129, 130, 144, 151, 156 - 161).

La mucositis oral se asocia con la infección sistémica, por lo que requieren cuidados adicionales, que son gestionados por el personal de enfermería de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), médicos y especialistas en oncología oral (127, 150, 158).

Asimismo se asocia a más días de fiebre, de alimentación parenteral, de administración de derivados opiáceos y a un mayor riesgo de infecciones (145).

Desde la perspectiva del paciente, la mucositis oral es uno de los efectos secundarios del trasplante más debilitante (136, 151, 162).

#### II.C.5.4 FACTORES DE RIESGO.

##### ➤ **Del propio paciente:**

La mucositis inducida por quimioterapia es considerada el mayor problema oncológico causado por el efecto citotóxico de la QT (90). En general, los pacientes de menor edad, parecen tener un riesgo aumentado de mucositis inducida por quimioterapia (107, 163). Es decir, los pacientes pediátricos pueden resultar

afectados por mucositis en un porcentaje tres veces superior al de los adultos (123), Esto es debido a una mayor tasa mitótica del epitelio (101, 107), y a la presencia de un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico en el epitelio del paciente joven (107). Asimismo, se han descrito también, una serie de factores relacionados con el propio individuo como la edad, el estado nutricional, estado bucodental, el estado hematológico (123, 145) o la existencia de enfermedades subyacentes (12, 103).

Igualmente, pueden contribuir al desarrollo de la mucositis, el incremento de factores mediadores de la inflamación, como la elevación del factor activador de las plaquetas, que aumenta en saliva, la adhesión de los leucocitos a la selectina E o la disminución del nivel de factor de crecimiento epidérmico (12).

➤ **De agentes externos:**

La mucositis puede agravarse por la aparición de microorganismos gran negativos o de micosis (12, 103), sobre todo, teniendo en cuenta, como ya hemos comentado anteriormene, el estado neutropénico del paciente.

➤ **Del tratamiento del paciente:**

Otros múltiples factores están relacionados con la aparición de la mucositis como el protocolo aplicado según el tipo de tumor, el régimen de quimioterapia y la modalidad de tratamiento (136), estando el riesgo de aparición de la mucositis exacerbado, cuando los agentes quimioterapéuticos, que producen toxicidad en la mucosa, se administran en dosis elevadas y en programas repetitivos o bien, en combinación con irradiación ionizante (14, 123), y la neutropenia (123, 145). Esta última se entiende como la disminución del número de neutrófilos en sangre periférica por debajo de  $1.500 \text{ células/mm}^3$  (contaje absoluto de neutrófilos) (123, 164).

En tratamientos con RT, a partir de dosis pequeñas de radiación, en torno a 20 Gy, pueden comenzar a manifestarse pequeñas lesiones, (12) y dosis acumuladas superiores a 30 Gy puede causar disfunción de la glándula salival permanente (160).

En los tratamientos con QT, es difícil predecir si un paciente desarrollará mucositis basándose en los fármacos, si bien se asocian con más frecuencia con la

administración de Metrotaxato, Doxorubicina, 5-Fluorouracilo, Bleomicina, Actinomicina D y Cisplatino (5, 12). Si se combina con radioterapia, como en el caso del trasplante de progenitores hematopoyéticos, la mucositis y el dolor son más intensos (5).

### **II.C.5.5 Epidemiología.**

La mucositis oral es uno de los efectos secundarios más frecuentes del tratamiento oncológico. Presenta una prevalencia que oscila entre el 30-70% tras la administración de quimioterapia, pudiendo aumentar hasta un 90% en caso de trasplante de médula ósea (103, 123, 145, 151). Por otra parte, la mucositis oral inducida por la radioterapia de cabeza y cuello, evoluciona dando lugar a la aparición de úlceras o pseudomembranas en el 80% de los pacientes tratados, (165) y el 15 % de los pacientes que reciben altas dosis de radioterapia en la cavidad bucal y en la zona faríngea, deben ser hospitalizados por las complicaciones derivadas del tratamiento (107). Además se ha observado que el tratamiento combinado de QT y RT se asocia más a mucositis que la QT sola (129). Sonis et al (158) observaron que entre los 92 pacientes que recibieron TPH, el trasplante alogénico se asoció con puntuaciones más altas de mucositis que el trasplante autólogo, además el 55% de los pacientes con régimen mieloablativo desarrollaron mucositis grado III y ninguno de los enfermos con dosis de intensidad reducida. La toxicidad más común fue mucositis, la cual se registró en 70% de los casos con dosis mieloablativas, porcentaje similar al 87% informado por Lemoli y colaboradores (1998). (166) Estos datos y los resultados de los estudios antes mencionados destacan la aparición frecuente y grave, a menudo de la mucositis como resultado de la terapia estándar para el cáncer para muchos tumores sólidos, así como de tratamiento mieloablativo en pacientes sometidos a TPH. (129)

Un informe reciente de un ensayo clínico describió que, tanto los pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia, como aquellos tratados con irradiación corporal total presentaron en un 98% de los pacientes un grado 3 o 4 mucositis (150, 167). Otros datos reflejan que los pacientes tratados con RT de cabeza y cuello presentan un grado 3-4 de mucositis, según la escala de la OMS en un 100% de los casos, y de un 75% en el caso de los pacientes sometidos a TPH (105).

Este cuadro, es más frecuente en los tumores hematológicos que en los tumores sólidos (107). Esto es debido a que la severidad y la duración de la mielosupresión es 2 o 3 veces mayor en pacientes con hemopatías y en aquellos que son sometidos a TPH que los que reciben una oncoterapia por tumores sólidos (132).

### **II.C.5.6 Clínica de la mucositis.**

La mucositis oral a menudo está acompañada de eritema, edema, descamación, sangrado, úlceras, exudados y dolor. Éste último se caracteriza por ser debilitante al convertirse en un dolor severo que puede ser continuo y que se incrementa con la deglución. Así, las funciones oral y faríngea se ven comprometidas al interferir con la alimentación y ocasionar deficiencias nutricionales y del sueño, lo cual aumenta la necesidad del uso de opiáceos o la interrupción del tratamiento (151).

La mucositis es una reacción inflamatoria generalizada, es decir que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano Existen fundamentalmente dos tipos de mucositis: eritematosa y ulcerativa. La eritematosa aparece a los cinco o seis días después de la quimioterapia, aunque en algunos casos puede aparecer antes (tres días). La ulcerosa es más grave y aparece a los siete días del inicio del tratamiento antineoplásico (11). Puede presentar diferentes grados de severidad, desde un mínimo eritema, edema o sensación de quemazón, hasta grandes y dolorosas úlceras que limitan las funciones orales básicas y que pueden incluso comportar la interrupción del tratamiento oncológico (97, 129, 144, 145). Su inicio cursa con la sensación de quemazón en la cavidad oral que progresivamente va tornándose eritematosa, sequedad de boca, hormigueo en los labios y dolor, ocasionando una dificultad en la ingesta de sólidos (12, 18, 104, 142, 157). Con frecuencia afecta a las percepciones del sabor (168). Más tarde, cuando el grado de afectación sobre la mucosa oral aumenta, puede llegar a impedir también la ingesta de líquidos. En ocasiones, el síntoma que refiere el paciente es “sensación de lengua algodonosa” debido al efecto que produce la inflamación de la lengua al tomar contacto con los dientes. Hay que destacar además, que en los casos de afectación más grave son tan dolorosas que requieren de analgesia opiácea e incluso, en pacientes inmunocomprometidos y debilitados, pueden aparecer infecciones como complicación que pueden poner en peligro la vida de la persona ( 12, 104, 142, 151).

En un estudio de Rose y cols. (169) la dificultad para comer y beber fue reportado en cerca del 90% de los pacientes y provocó pérdida de peso en un 85%. Un tercio, tenía dificultades con el habla también. Estos efectos adversos pueden afectar significativamente el peso del paciente, el estado de ánimo, y el funcionamiento diario.

Además de estas toxicidades graves, que afectan el funcionamiento diario y la calidad de vida, la mucositis severa ulcerosa también pueden conducir a roturas en la mucosa, dando lugar a infecciones orales oportunistas. de mayor riesgo en enfermos con neutropenia prolongada y que pueden comprometer la vida del paciente como ya hemos comentado. La ulceración provocada por la mucositis puede favorecer en el paciente con depresión inmunológica, la presencia de infecciones bacterianas, virales (el virus del herpes simple) o fúngicas (*Cándida albicans*), (11, 141). Estas infecciones, pueden dar lugar a complicaciones potencialmente mortales, como la bacteriemia y la sepsis (157).

En un estudio multicéntrico (158) de pacientes sometidos a TPH, la aparición de mucositis oral severa se asoció significativamente con un aumento de la mortalidad. Los pacientes con mucositis ausente o leve, tenía una mortalidad del 1%, mientras que aquellos con las ulceraciones más grave, hubo una tasa de mortalidad del 40%. Estos datos ilustran la importancia de la mucositis orales en el tratamiento del cáncer y su potencial impacto sobre la morbilidad y la mortalidad, asociándose esta enfermedad con el dolor, la bacteriemia y la desnutrición (157).

La mucositis oral por lo general se produce 4-10 días después de la terapia de acondicionamiento y puede persistir durante 3 - 4 semanas Su mejora coincide con el injerto, y la recuperación completa se produce normalmente dentro de los 20 días (170, 171).

### **II.C.5.7 Valoración de la mucositis: Escalas de mucositis.**

Desde el cuidado rutinario del paciente a los sofisticados entornos de investigación clínica, resaltamos la importancia de ser capaz de describir con precisión, clasificar de manera objetiva, reproducible y medir la gravedad de la lesión de la mucosa. Un sistema de valoración de la mucositis ideal sería aquel que fuera objetivo, validado, y reproducible en todas las situaciones clínicas y aplicaciones. La escala debe ser lo suficientemente sensible para medir los



parámetros apropiados de la experiencia de la mucositis referida por el paciente y sufrida en función de las diferentes modalidades de tratamiento, incluyendo QT y RT+QT. También debe ser capaz de medir con precisión los elementos asociados a la mucositis como el dolor (137). Dichas escalas permiten al profesional, ya sea médico, enfermera u odontólogo, tratar al paciente según los signos y síntomas que presente, mejorando la severidad de su afección (117). Disponemos de distintos métodos, con sus ventajas e inconvenientes, válidos para todas y cada una de las situaciones clínicas de los pacientes, para poder utilizar en cada caso, el que mejor se adapte a nuestras condiciones, teniendo en cuenta distintas consideraciones como el tipo de tratamiento que ha dado lugar a la mucositis, quién realizará las mediciones, qué nos interesa medir, o con qué fines realizamos la valoración de la mucositis. Las escalas generales, nos ofrecen un método simple y de fácil manejo, incluso por personal no entrenado, para una valoración simple de la mucositis, pero cuyo principal inconveniente es que carecen de especificidad. Estas escalas podrían ser utilizadas para valorar la presencia o ausencia de mucositis así como su grado. Por otro lado, las escalas de múltiples variables proporcionan una valoración más precisa y detallada de un mayor número de cambios orales derivados de la mucositis, pero precisa de personal más adiestrado, y su aplicación suele ir destinada a aquellos casos en los que interesa medir la extensión y localización de la mucositis. Si lo que se pretende es medir la mucositis derivada de un tratamiento oncológico determinado, se puede recurrir a las escalas específicas en las que se diferencian los cambios orales inducidos por cada uno de los tratamientos antineoplásicos.

Mientras que el dolor y las incapacidades funcionales son potencialmente importantes por sus implicaciones clínicas y de investigación, la cuantificación de estas variables puede presentar un reto importante. Un obstáculo principal para la investigación de la mucositis ha sido la falta de un sistema consensuado para medirla apropiadamente mediante el examen oral. En los últimos 30 años han sido desarrollados distintos modelos para documentar y cuantificar los cambios en los tejidos epiteliales de la cavidad oral y las alteraciones de su función, durante y después del tratamiento del cáncer. Estos métodos varían desde los sencillos con 3 o 4 grados de toxicidad hasta las “escalas de toxicidad” con descriptores detallados y específicos de los acontecimientos y cambios que se producen, medidos en distintas regiones anatómicas de la cavidad oral. Sin embargo, existen una serie de consideraciones prácticas que deben tenerse en cuenta a la hora de seleccionar una

escala u otra para la realización del estudio, tales como: ¿quién registrará los cambios?, ¿cómo se debe medir la mucositis?, ¿con qué frecuencia se realizarán las mediciones? y ¿bajo qué condiciones clínicas? (107).

En las clasificaciones de las escalas, habitualmente se pueden diferenciar en escalas “generales” de valoración de la mucositis, y escalas de valoración de la mucositis con “múltiples variables”.

Las primeras suelen estar compuestas por 4 o 5 variables y permiten relacionar con la mucositis el estado global de la boca. El segundo tipo de escalas, en cambio, valoran variables diferentes, y su correspondencia con el estado de salud oral y la función; las puntuaciones obtenidas se suman y se obtiene una valoración global de la severidad de la mucositis (64). A esta clasificación debemos añadir las escalas mixtas, que presentan una mezcla de escalas generales y escalas de múltiples variables, y las escalas específicas, en las que se diferencia el tipo de tratamiento efectuado que da lugar a la mucositis.

### **1. Escalas generales:**

- 1.1. Escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- 1.2. Escala del Instituto de Investigación del Cáncer Fred Hutchinson (FHCRC).
- 1.3. Escala de Lindquist/Hickey.

### **2. Escala de múltiples variables:**

- 2.1. Escala de Beck.
- 2.2. Escala de Eilers.
- 2.3. Escala de Walsh

### **3. Escalas mixtas:**

- 3.1. Escala del Western Consortium for Cancer Nursing Research (WCCNR)

### **4. Escalas específicas de cada tratamiento:**

- 4.1. Escala del Instituto Nacional del Cáncer. (NCI)
- 4.2. Oral Mucositis Rating Scale (OMRS)
- 4.3. Índice de Mucositis Oral (OMI)
- 4.4. Escala de Spijkervet.

De todos los sistemas de medición que se consideran validados, el sistema de la OMS y el del NCI son los más utilizados.

En 1979, la OMS definió el estado de las lesiones de la mucositis según la severidad de las mismas, estableciendo así grados del 0 – 4. Esta escala ha sido utilizada en múltiples estudios (64, 97, 98, 100, 107, 123, 151, 164).

Una de las ventajas de la escala de la OMS es su simplicidad, lo que favorece su manejo, rápida y fácilmente, pero mientras estas escalas generales proporcionan una visión general y global del estado oral, relacionando los tipos y la extensión de las lesiones en el tejido, son imprecisas, especialmente en términos de extensión del daño. Por ejemplo un área de 1 cm<sup>2</sup> de eritema moderado en la mucosa yugal izquierda obtendrá la misma puntuación que un eritema moderado que involucra a toda la mucosa de la boca; entre ambas situaciones existe una gran diferencia en el dolor que presente el paciente y la capacidad para comer. Además, existen una serie de factores que no tienen relación con el estado de la cavidad oral que pueden condicionar tanto quejas subjetivas como quejas de la capacidad funcional, y la combinación de ambas podría afectar a la capacidad de estas escalas para proporcionar una valoración inequívoca del daño tisular del tejido epitelial (64).

Si bien la escala de clasificación de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS ) (Tabla x) es ampliamente utilizada, ha sido durante mucho tiempo considerada demasiado subjetiva para representar con precisión los cambios anatómicos y fisiopatológicos que se producen durante la mucositis. De hecho, los síntomas que pretende medir la escala no pueden ser debido a la mucositis en todos los casos, sino también a la infección local, hemorragias, o la presencia de una neoplasia subyacente. La escala de la OMS se pueden asignar sin siquiera examinar al paciente, y por lo tanto potencialmente pueden reflejar otras circunstancias diferentes de la mucositis clínica. Sin embargo, puede ser la medida más precisa de las consecuencias clínicas de la mucositis (es decir, el dolor y la necesidad de medicación parenteral y nutrición) (172). Además, los médicos y los pacientes han identificado dolor oral como el síntoma más importante para medir en los ensayos clínicos de las intervenciones de mucositis (151).

Por otro lado, se han descrito escalas específicamente enfocadas a los cambios orales inducidos por la quimioterapia, la radioterapia, o los regímenes de acondicionamiento del TPH. El Instituto Nacional del Cáncer, presentó en 1998 una actualización de los CTC (Common Toxicity Criteria) en la que se diferencia la

mucositis debida a radiación, la mucositis debida a quimioterápicos, y la mucositis derivada del trasplante de médula ósea, y que clasifica según la zona de aparición. Esta escala es una de las más utilizadas junto a la de la OMS (107, 139, 151).

Stiff y cols. (173) realizaron un estudio para comparar la escala de la OMS con otras dos escalas y obtuvieron que las escalas RTOG y WCCNR se basan únicamente en evaluaciones objetivas de los cambios fisiológicos de la cavidad oral, mientras que la escala de la OMS es una combinación de ambas evaluaciones objetivas de la cavidad bucal y las evaluaciones subjetivas de la condición del paciente. Por lo tanto, la escala de la OMS puede ser capaz de detectar los síntomas no visibles, como la mucositis faríngea que no son detectables por las escalas RTOG y WCCNR

Escala de toxicidad oral de la OMS	Grado de mucositis				
	0	1	2	3	4
	Ningún síntoma	Dolor Eritema	Eritema Úlceras Capacidad para comer una dieta sólida	Úlceras Precisa una dieta líquida	Úlceras Eritema extenso Precisa una dieta líquida

Tabla 8: Escala de mucositis de la OMS (174).

Escala	Tto	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
NCI	QT	Ninguno	Úlcera Eritema No dolor o dolor leve sin lesión	Úlcera Edema Eritema Dolor Puede tragar	Úlcera Edema Eritema Dolor Hidratación IV	Úlcera severa Dolor severo Soporte enteral o parenteral Intubación profunda
NCI	RT	Ninguno	Eritema mucoso	Pseudomembranas aisladas < 1,5 cm	Pseudomembranas confluyentes >1,5 cm	Úlcera profunda Necrosis Hemorragia
NCI	TMO	Ninguno	Úlcera Eritema No dolor o dolor leve sin lesión	Úlcera Edema Eritema Dolor Puede tragar	Úlcera Edema Eritema Dolor Hidratación IV Soporte enteral	Úlcera severa Dolor severo Intubación profunda Pulmonía aspiratoria o parenteral

Tabla 9: Escala de mucositis del NCI para el TMO.

En la actualidad no existe ninguna escala que cumpla todos estos requisitos, o que sea aceptada universalmente (137, 151), aunque las más aceptadas parecen ser las del Instituto Nacional del Cáncer y la de la OMS. El análisis de aproximadamente 400 ensayos, como un componente de la revisión basada en la evidencia de las guías de práctica clínica, ha establecido que la mayoría de los estudios utilizaron la escala del Instituto Nacional del Cáncer (43%) o la escala de la OMS (38%). Diez por ciento de los estudios emplearon una escala de estudio específico, y el 5% utiliza una escala general (137).

### II.C.5.8 Tratamientos.

Con el fin de prevenir y tratar la mucositis se utilizan una gran variedad de tratamientos: fórmulas magistrales, fármacos comercializados y terapias no farmacológicas (11).

En 2007, en la revista *Cancer* (154) se publicó la guía práctica para la prevención y tratamiento de la mucositis elaborada por la Asociación Multinacional para el Tratamiento de Soporte en el Cáncer (MASCC), y la Sociedad Internacional de Oncología Oral (ISOO).

La guía recomienda una serie de cuidados básicos:

- Exploración oral antes del inicio del tratamiento.
- Cepillado dental con pasta fluorada 2 o 3 veces al día con un cepillo blando o eléctrico.
- Utilizar clorhexidina en la grupo previa al tratamiento, sobre todo en los casos de patología periodontal o en los que haya una higiene dental pobre.
- Usar flúor en forma de barniz cuando el riesgo de caries o xerostomía sea alto.
- Dieta blanda con incremento en el aporte de líquidos fríos y nutritivos. Evitar los productos con glicerina o limón así como los dentífricos de acción abrasiva o el agua oxigenada (5).
- Abstenerse del tabaco o el alcohol, ya que son irritantes.

La crioterapia local en forma de “polos” o helados de agua bicarbonatada con azúcar es también de utilidad porque aumenta el pH local (anticándidas) y el frío alivia el dolor y produce vasoconstricción (5, 124), por lo que se considera útil 20 o

30 min antes del inicio del tratamiento con melfalan y metotrexato a altas dosis para disminuir la llegada del fármaco a la mucosa.

Se ha observado que factores de crecimiento, como la palifermina, reducen significativamente la incidencia de la mucositis de grado 3 a grado 4, según la escala de la OMS, en pacientes con neoplasias hematológicas (ej: linfoma y mieloma múltiple) que recibieron altas dosis de quimioterapia y la irradiación corporal total antes del trasplante autólogo de células hematopoyéticas, (177). La MASCC / ISOO recomienda el uso de este factor de crecimiento en esta población específica, no obstante también se recoge en la guía práctica para la prevención y tratamiento de la mucositis elaborada por la MASCC/ISOO que no se realizarán enjuagues con GM – CSF en pacientes sometidos a TPH (5, 154).



## II.C.6 ALTERACIONES SALIVALES.

Se considera que la producción y secreción salival constituyen uno de los factores más importantes que influyen en la homeostasis de la cavidad bucal, protegiendo a los dientes y mucosa contra la influencia de muchos factores perjudiciales (175, 176). La saliva humana lubrica los tejidos bucales, lo que hace que las funciones orales tales como hablar, comer y tragar sean posibles. Además protege los dientes y la superficie de la mucosa oral contra la influencia de muchos factores perjudiciales. El conocimiento de la saliva ayuda a comprender mecanismos patológicos para trabajar en la prevención y normas de tratamiento de las enfermedades de la cavidad oral (99, 176).

La saliva es una secreción exocrina compleja, importante en el mantenimiento de la homeostasis de la cavidad bucal. Es bien conocido que las funciones de la saliva están en relación con el flujo y la composición molecular (proteínas, glucoproteínas y fosfoproteínas). Dichas funciones son: proteger los tejidos bucales contra la desecación y las agresiones del medio ambiente; modular los procesos de desmineralización-rem mineralización; proteger los dientes al neutralizar los ácidos generados por la fermentación de los hidratos de carbono; y además se encuentra sobresaturada de calcio y fosfatos, lo que ayuda a la remineralización dentaria; lubricar las superficies oclusales y por último, mantener el equilibrio de la microflora oral, dado que la saliva posee propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivíricas (116, 162, 177).

La saliva sólo puede asumir su función natural protectora, si las glándulas salivales la producen en cantidad suficiente. Las tasas globales de flujo salival no estimulado menores de 0,1 mililitro por minuto se consideran indicadoras de hiposialia (tasa normal del flujo salival = 0,3-0,5 ml/minuto) (95, 177, 178), 0,5 mililitros/minuto en saliva estimulada, también son considerados indicativos de hipofunción (175, 179).

El término xerostomía se define como sensación de boca seca y generalmente presenta una correlación positiva con la disminución del flujo salivar (hiposialia), pero debe establecerse la diferencia entre ambas. La xerostomía puede ser causada por alteración de la composición química o viscosidad de la saliva, además de la disminución del flujo salivar, mientras que la hiposalivación está relacionada solamente con este último factor. Pacientes que se quejan de boca seca, pueden no

presentar hiposalivación, mientras otros que presentan hiposalivación, no manifiestan sequedad en la boca. Es importante resaltar que tanto hiposalivación como xerostomía pueden estar relacionadas con problemas sistémicos y el uso de medicamentos (83, 180, 181). La xerostomía puede producirse por el uso de opioides, fenotiazinas, antihistamínicos, diuréticos y sedantes, ya que ocasionan disminución o pérdida de la lubricación de la mucosa y, por ende, la disminución del pH, predisponiendo a un sobrecrecimiento bacteriano y micótico oral (117).

La sequedad bucal es un efecto secundario frecuente tras la administración de quimiorradioterapia. Su aparición agravaría la mucositis, convirtiendo a la mucosa oral en más susceptible tanto al factor traumático como a las posibles infecciones. Además, a medio plazo, sería responsable de una mayor incidencia de caries dental, sobre todo cervicales y radiculares (145). Ciertos tratamientos quimioterápicos causan una disminución clínicamente significativa del flujo salival, pues ésta afecta al parénquima glandular; si bien es cierto que la aparición de xerostomía por quimioterapia es menos frecuente que en el caso de la inducida por radioterapia (12). En el caso de la quimioterapia, los efectos sobre la producción salivar y sus glándulas son menores en intensidad. Esta afectación por agentes quimioterápicos suele incidir más sobre las células de la mucosa, por lo que la aparición de úlceras e inflamación de estos tejidos (mucositis), acompañado por dolor y escozor bucal, resulta frecuente (180). Cuando la xerostomía es secundaria a quimioterapia suele ser transitoria y reversible y viene precedida de una sensación de gusto metálico (145). En el caso del tratamiento con radioterapia, la hiposialia es el resultado de efectos inflamatorios y degenerativos de la radiación ionizante, sobre el parénquima de las glándulas salivales, especialmente de las células acinares serosas. El flujo salival disminuye una semana después del comienzo del tratamiento de radiación y se reduce progresivamente durante la aplicación del tratamiento. El grado de disfunción, está relacionado con la dosis de radiación y el volumen de tejido glandular en el campo de radiación (95).

El porcentaje de pérdida de flujo estará en relación a la cantidad de tejido salival incluido en el campo afectado y de la cantidad de dosis suministrada (12). Suele aparecer a los pocos días del inicio del tratamiento, con dosis superiores a 15 Gy. Se manifiesta con una sensación de una saliva más espesa y viscosa por afectación de las células acinares. Puede ser permanente en algunos pacientes (dosis

entre 40-60 Gy)(145) A dosis acumulativas superiores a 70 Gy pueden ser irreversibles con degeneración y fibrosis del tejido glandular (12).

Dada la importancia de la saliva, no es de extrañar que la boca seca cause problemas graves a los tejidos orales y su función, tales como la alta incidencia de la caries; la gingivitis, y la enfermedad periodontal progresiva, ya que aumenta el número de bacterias cariogénas (99, 182); las dificultades para masticar, tragar, hablar y degustación; ardor en la boca; dolor bucal, halitosis; aumento de la vulnerabilidad de la mucosa oral al trauma mecánico y a la infección microbiana, y también a las molestias de las prótesis removibles (145, 183).

El desarrollo de caries no está influenciado sólo por la presencia de bacterias y por la presencia de azúcares, sino también por la fluidez y cantidad de saliva; por la actividad de los mecanismos tampón y por la presencia de fluoruros en el esmalte y en la placa. El resultado final de todos estos procesos, conduce a un equilibrio entre la desmineralización y la remineralización, de forma que cuando predomina el primero de forma continuada se produce la caries dental (95, 182, 184). Se considera que el papel que juega la saliva contra la caries dental, es principalmente por su velocidad y cantidad de flujo, favoreciendo la limpieza de sustratos bacterianos y protegiendo las superficies bucales gracias a su capacidad amortiguadora, a las sustancias que incrementan el pH y a los agentes biológicos antimicrobianos presentes en su composición. La concentración de un gran número de constituyentes moleculares (proteínas salivales) normales en saliva, capaces de influir en el proceso carioso, pueden estar afectados por muchos factores, entre los que se encuentra el flujo salival (175, 177, 185).

Como ya hemos comentado, cuando esta hiposecreción salival se mantiene largo tiempo, aparecerá una mayor tendencia a las infecciones orales por los cambios en el equilibrio ecológico que la saliva proporciona a la cavidad bucal. Se produce una disminución de las defensas orales, con un cambio en los gérmenes saprófitos del medio (116, 178). Una de las infecciones que pueden observarse con más frecuencia son las candidiasis eritematosas crónicas, con lesiones en diversas partes de la mucosa. También pueden aparecer queilitis comisurales, sobre todo, en pacientes mayores con disminución de la dimensión vertical, así como lesiones atróficas sobre el dorso lingual (116, 178). Cuando disminuye el flujo salival, se produce una reducción en el pH y la capacidad tampón, una reducción en los niveles de electrolitos, cambios en los sistemas antibacterianos y una reducción en la

secreción de bicarbonato. Así mismo, se producen cambios en la flora bucal sobre todo a los tres meses postradioterapia con aumentos en las colonias de streptococcus mutans, lactobacillus y candidas. (12, 186).

Clínicamente hay cierta dificultad para desarrollar las funciones bucales pues disminuye la humedad y lubricación. Hay cierto disconfort nocturno y dificultad para la retención de prótesis removibles, los labios están secos y con cierto grado de descamación y la lengua tiene una apariencia de la mucosa seca, con aspecto fisurado o cuarteado. Puede haber una mayor susceptibilidad a la aparición de infecciones orales del tipo de las candidiasis (12, 27), que encuentran facilidad para asentarse sobre estos tejidos.

Por lo general, y a pesar del gran disconfort que origina en el paciente que la padece, la xerostomía no ha ocupado un puesto demasiado importante en la investigación, dada su consideración de efecto o síntoma secundario. Sin embargo, el aumento en la supervivencia hace que muchos pacientes, especialmente los enfermos de cáncer, vean en este síntoma un potencial enemigo que merma a diario su calidad de vida (99, 180).

Respecto a su prevalencia actual, en la población no oncológica, hemos de destacar su gran incidencia, en torno a un 20%, entre sujetos mayores de 60 años. Ello se justifica por el amplio número de estos sujetos que reciben tratamiento sistémico para múltiples patologías crónicas, tratamientos que en un elevado número de casos resultan lesivos para el aparato glandular productor de la saliva. Sin embargo, y a pesar de su considerable prevalencia en la población, se trata de un cuadro a menudo infravalorado por el paciente, y en consecuencia, su paso es en muchos casos, inadvertido para la asistencia sanitaria (180).

### II.C.7 DISGEUSIA.

Los trastornos del sentido del gusto se pueden clasificar como *ageusia total*, o incapacidad para percibir los sabores dulce, salado, amargo y ácido; *ageusia parcial*, donde el paciente pueda detectar algunas aunque no todas las sensaciones gustativas; *ageusia específica*, o incapacidad para detectar el sabor de algunas sustancias; *hipogeusia total*, en la que el paciente presenta disminución de la sensibilidad frente a todas las sustancias gustativas; *hipogeusia parcial*, o disminución de la sensibilidad frente a algunas sustancias gustativas; *disgeusia* o *fantogeusia*, en la que el paciente presenta distorsión en la percepción de un sabor, es decir, confunde el sabor de una sustancia, o percibe un sabor cuando no ha ingerido sustancia alguna. La confusión entre el sabor ácido y amargo, y con menor frecuencia entre salado y amargo, puede reflejar errores de tipo semántico o tener una base fisiopatológica verdadera. Es posible diferenciar la pérdida del reconocimiento del sabor en los pacientes con alteración olfativa que presentan pérdida simultánea del gusto y del olfato cuando se les pide que digan si son capaces de reconocer el sabor dulce en los refrescos, el salado en las patatas a la francesa y así sucesivamente (187).

Los trastornos del sentido del gusto se producen por afecciones que interfieren en el acceso de las sustancias sápidas a las células receptoras en la yema gustativa (pérdida de transporte), por trastornos que lesionan las células receptoras (pérdida sensorial) o por lesión de los nervios gustativos aferentes y de las vías gustativas centrales (pérdida nerviosa). Las *pérdidas de transporte gustativo* se producen por xerostomía secundaria a muchas causas, como el síndrome de Sjögren, la radioterapia, la intoxicación por metales pesados y la colonización bacteriana del poro gustativo. Las *pérdidas gustativas sensoriales* se producen por afecciones inflamatorias y degenerativas de la cavidad bucal; por un gran número de fármacos, en particular los que interfieren en el recambio celular, como los antitiroideos y antineoplásicos; la radioterapia en la cavidad bucal y faringe; las infecciones víricas; los trastornos endocrinos; los tumores y el envejecimiento (187).

La disgeusia es un síntoma importante en los pacientes que reciben quimioterapia, pues aparte de la afectación por neurotoxicidad directa sobre las células gustativas, se ve potenciada por otros factores como la xerostomía, la mucositis, las infecciones, y el propio condicionamiento psicológico del paciente. Durante la quimioterapia se puede sentir un sabor desagradable secundaria a la

difusión del fármaco en la cavidad oral; la disgeusia, per se, se inicia a las pocas semanas de haberse finalizado el tratamiento citotóxico, siendo reversible, por lo general, a las pocas semanas (12, 14, 167).

Los pacientes sometidos a RT, experimentan de forma temprana una pérdida parcial o completa del sentido del gusto, disminuyendo exponencialmente a partir de una dosis total acumulada de 30 Gy (3 semanas). Los sabores que parecen tener un mayor pérdida gustativa son el amargo y el ácido frente a salado y dulce. Esta pérdida del sentido del gusto, esta producida por la afectación de la radiación sobre las células de los corpúsculos gustativos de las papilas linguales, pero también se refuerza en el momento en que comienza la hiposialia con pérdidas discretas de tasas de flujo salival. Los botones gustativos que se encuentran principalmente en las papilas fungiformes y circunvaladas, son muy sensibles a la radiación y suelen estar afectados porque la lengua casi siempre suele estar incluida en el campo irradiado. Estas células de los botones gustativos suelen regenerarse en unos cuatro meses aunque el grado de afectación de un paciente a otro varia ampliamente (12).

Sin embargo, estas alteraciones casi siempre son transitorias y el sentido del gusto vuelve a aparecer gradualmente recuperando niveles anteriores aproximadamente hasta un año después de finalizada la radioterapia. La recuperación de este sentido, por termino medio, suele estar entre los 60 y los 120 días después de finalizada la última dosis. Por lo tanto, no es necesario un tratamiento específico para esta alteración si bien se deben variar algo los patrones de alimentación y realizar un consejo dietético con comidas con apariencia agradable, debido a que se reduce el apetito en este periodo. Hay autores que han aconsejado suplementos de zinc, para ayudar a recuperar el sentido del gusto, con dosis de 100 mg al día (12).

## II.C.8 PATOLOGÍA CARIOSA.

Se calcula que aproximadamente se alojan en la cavidad oral 620 tipos de bacterias (90). La caries dental es una enfermedad bacteriana que afecta el tejido calcificado del diente y se caracteriza por desmineralización de la parte inorgánica y destrucción de la porción orgánica del diente. Es de naturaleza multifactorial, contribuyen numerosos factores de riesgo inmunológicos, microbianos y genéticos y su incidencia está relacionada no sólo con la dieta y la función, sino también con el establecimiento de una microflora cariogénica (184, 188, 189). El proceso comienza con la pérdida de iones de calcio, de la superficie de los cristales de apatita que forman la masa de los tres tejidos dentales calcificados. Bajo condiciones normales, esta pérdida de calcio (desmineralización) es compensada por la reposición de calcio (remineralización). Este proceso dinámico de desmineralización y posterior remineralización tiene lugar de forma más o menos continua e igualada en un ambiente oral favorable. En cambio, en un ambiente desfavorable, la tasa de remineralización no es suficiente para neutralizar la tasa de desmineralización, y se produce la caries (190). Además, el acúmulo de placa supragingival, conduce inevitablemente a la gingivitis (191, 192) y la periodontitis se desarrolla a partir de la gingivitis localizada (192, 193, 194).

Welin-Nellands y Svensäter (195) refieren que las perturbaciones en el balance de los procesos fisiológicos que se desarrollan en la placa dental, constituyen factores que deben considerarse en el desarrollo de la caries dental. La aparición y posterior progreso de dicha patología se deben a la intersección de cuatro factores primarios: la microbiota local representada por las bacterias acidógenas, el huésped representado por la saliva y los dientes, la ingesta de carbohidratos y el tiempo. (175, 184, 188, 189).

Como ya hemos comentado, la existencia de bacterias es imprescindible para el desarrollo de esta enfermedad. El estudio de Orland (196) demostró científicamente esta relación, ya intuida con anterioridad, al comprobar que ratas de laboratorio libres de bacterias mantenidas a partir de una dieta cariogénica, basada en sacarosa, no desarrollaban lesiones de caries mientras que si la misma dieta era utilizada por parte de ratas no libres de bacterias, estas sí que desarrollaban lesiones. Además, las ratas de laboratorio libres de bacterias y lesiones, mantenidas con una dieta rica en sacarosa, acababan desarrollando la enfermedad al adquirir bacterias del

medio después de convivir en un mismo espacio físico con las ratas no libres de bacterias (197).

El riesgo de tener caries dentales, en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico, aumenta como consecuencia de una serie de factores, entre ellos los cambios en la flora cariogena, concentraciones reducidas de proteínas antimicrobianas salivales, y pérdida de los elementos mineralizadores (95, 96, 198). La placa dental de las personas en la UCI, por ejemplo, ha demostrado ser colonizado por los potenciales patógenos respiratorios tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina y *Pseudomonas aeruginosa* (199). La colonización bacteriana de la faringe oral con *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, o bacilos gram-negativos pueden ocurrir y se asocia positivamente con la incidencia de neumonía nosocomial (200).

Dentro de esta microflora destaca los *Streptococcus mutans*, y los *Lactobacillus spp* que están altamente relacionados con la etiología de la caries (184, 188, 201, 202, 203, 204). La desmineralización de las estructuras duras de los dientes, esmalte, dentina y cemento, producida por los ácidos de origen bacteriano al metabolizar éstos azúcares cariogénicos, principalmente la sacarosa de la dieta, provoca la rotura de estas estructuras, permitiendo el acceso de bacterias a la pulpa dentaria, con la consiguiente infección, dolor e inflamación dental (pulpitis), que al progresar, puede afectar a los tejidos periodontales (periodontitis apical) (205).

### II.C.8.1 Asociada a la RT.

Las caries dentales que aparece en pacientes tras la radioterapia son agresivas y persistentes y se muestran en individuos que nunca habían mostrado predisposición a estas lesiones. Su aparición esta relacionada con varios factores, aunque sin duda es la hiposialia la que mayor influencia tiene. Así mismo, puede influir en su aparición la falta o disminución de los hábitos higiénicos por las molestias que padecen, la sustitución de la dieta habitual por otra más blanda, y rica en hidratos de carbono y por la aparición de una microbiota oral con características más acidogénicas y cariogénicas (12).

Las lesiones suelen aparecer hacia los tres meses de finalizadas las dosis de radioterapia, son lesiones irreversibles y extensas que afectan a las áreas cervicales



dentales, tanto vestibulares como palatinas o linguales, pero también pueden darse en zonas poco habituales como los bordes incisales (12).

Los pacientes presentarán hipersensibilidad a la temperatura y a los alimentos dulces, raramente producen pulpitis aunque pueden llegar a destruir la base de la corona con fracturas a ese nivel (12).

La prevención de estas lesiones debe comenzar con la motivación del paciente y los consejos dietéticos antes de comenzar la radioterapia. De igual forma se pueden hacer aplicaciones de barniz de clorhexidina de forma trimestral (12).

### **II.C.8.2 Patología periodontal.**

El término “enfermedad periodontal” suele referirse a una patología inflamatoria de los tejidos de soporte del diente (encía, ligamento periodontal, hueso alveolar y cemento) relacionados con la placa bacteriana. La gingivitis afecta exclusivamente a la encía, mientras que la enfermedad periodontal engloba todas las estructuras periodontales (205). Tanto la gingivitis como la periodontitis pueden iniciarse o agravarse en el paciente sometido a tratamiento antineoplásico, ya que las medidas de acondicionamiento previas al trasplante, también influyen sobre los tejidos periodontales. La mucositis provocada por la QT y la RT, afecta a la encía, y al ligamento periodontal, que también puede ser dañado de forma severa e irreversible por la radiación, produciéndose una reabsorción del hueso alveolar e incluso pudiéndose llegar a la pérdida dental (206).

Los dientes con enfermedad periodontal avanzada, son considerados como localizaciones de infección oral crónica, lo que implica que, potencialmente, pueden ser causa de septicemia durante la etapa de neutropenia previa al TPH (104, 207). Esto viene determinado principalmente por dos motivos: en primer lugar porque el fluido crevicular del surco gingival, presenta una mayor carga de microorganismos cuando existe enfermedad periodontal avanzada y en segundo lugar, porque la bacteriemia causada por el cepillado dental, tiene lugar de forma más frecuente en pacientes con periodontitis avanzada. Esto, parece ser debido a que los tejidos inflamados son más permeables al paso de las bacterias. Además, aquellos pacientes con enfermedad periodontal crónica, que han sido sometidos a la mieloablación, pueden desarrollar infecciones periodontales agudas y sus correspondientes secuelas sistémicas sin signos inflamatorios por la mielosupresión. (12, 136).

### II.C.9 INFECCIONES.

Los pacientes inmunocomprometidos tienen defectos en sus mecanismos de defensa naturales que produce un riesgo aumentado de infección. Además, la infección suele ser grave, rápidamente progresiva, y que puede poner en peligro la vida. Los organismos que no suelen ser problemáticos en la persona inmunocompetentes, pueden ser patógenos importantes en el paciente comprometido (3). Por eso, no es de extrañar que las infecciones sean la principal causa de muerte en los pacientes afectos de hemopatías malignas y en aquéllos con enfermedades que cursan con neutropenia prolongada (54). El riesgo de septicemias en estos pacientes es muy elevado y puede tener un origen oral en más del 50% de los casos documentados (34). La piel intacta y la mucosa son vitales para la protección del individuo contra las infecciones bacterianas. Cuando las superficies están intactas, son capaces de prevenir la colonización de los microorganismos potencialmente más patógenos que están en el entorno inmediato, sobre todo si el equilibrio ecológico con flora autóctona se mantiene (147, 162).

Las infecciones en el paciente trasplantado constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad. Como el trasplante es un proceso con un periodo de reconstitución inmunológico, las infecciones están determinadas por esta temporalidad., de modo que según el momento del trasplante podemos encontrar distintas infecciones (54).

La fase aplásica es la que sigue a la terapia de acondicionamiento hasta la recuperación de los neutrófilos. Las infecciones, en este grupo, son principalmente bacterianas, relacionadas con la disrupción de las barreras naturales como la piel (catéteres) y las mucosas (mucositis) (16, 54). También se observan infecciones fúngicas, principalmente hongos ramificados como *Aspergillus* spp, mucorales como *Rhizopus* spp., *Mucor* spp o los *Fusarium* spp. Las infecciones virales, principalmente por virus del herpes simple. En este grupo la mortalidad asociada a infecciones se debe a sepsis bacterianas, neumonías e infecciones micóticas. Una segunda fase comprendería el período que va desde la recuperación neutrófilos hasta el tercer o cuarto mes, período donde se produce una inmunodeficiencia mediada por células con disminución de ellas en número y función. Predominan en esta fase las infecciones virales tipo citomegalovirus (CMV). El post-trasplante tardío sería un tercer grupo, que está influenciado por la presencia o no de enfermedad injerto contra

huésped (EICH). Se produce una insuficiencia de inmunoglobulinas, principalmente IgG2, lo que los hace especialmente susceptibles a infecciones por microorganismos capsulados (54).

Cada una de estas fases no son absolutas, ni mutuamente excluyentes. Dependen del tipo de acondicionamiento, del estado de la enfermedad de base, de la existencia de EICH y de la intensidad de la terapia inmunosupresora requerida (54).

En estas situaciones patológicas tan variables, las bacterias saprófitas de la cavidad oral pueden adquirir agresividad debido a la disminución de los granulocitos y a las alteraciones de la mucosa oral, en un ámbito global de mayor permeabilidad bacteriana causada por la terapia antiblástica, como ya se comentó en el apartado de la mucositis. Pero también se puede producir esta infección por formas víricas, principalmente por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS1).

Las infecciones fúngicas invasoras en los pacientes con hemopatías, se deben a la alteración de uno o más de los mecanismos de defensa habituales del organismo, como son la rotura de las barreras anatómicas del organismo (aparato digestivo, piel y macrófagos alveolares), una inadecuada capacidad de fagocitosis y una alteración de la inmunidad celular y humoral. Dichos mecanismos se alteran debido a la acción de la quimioterapia, la radioterapia, la existencia de EICH en el caso del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la colocación de catéteres venosos centrales, la administración de esteroides y la neutropenia. La frecuente asociación de varios factores en un mismo paciente, explica la elevada incidencia de infecciones fúngicas en este grupo de enfermos (208). La mayoría de las infecciones fúngicas invasoras en estos pacientes, son producidas por *Candida spp* (23) y *Aspergillus spp.* (208).

Albert y cols.(209) concluyeron que el diagnóstico clínico de las infecciones orales en los pacientes inmunocomprometidos, puede ser difícil debido a su escasa respuesta inflamatoria y a que las infecciones por hongos, son 5 veces mayor que las bacterianas. La quimioterapia induce a la neutropenia, por lo que la colonización por hongos es considerada como el principal factor de riesgo de infección secundaria (23).

## II.C.10 EICH.

La reacción entre los antígenos de histocompatibilidad del receptor con los linfocitos T del donante, son la causa de esta complicación. Es posiblemente la más temida pudiendo tener un curso agudo o crónico (9, 27, 144).

La EICH que aparece durante los tres primeros meses después del trasplante se denomina EICH aguda, mientras que la que aparece tras este periodo, o persiste más allá de los tres meses posteriores al trasplante, se denomina EICH crónica. La EICH aguda suele iniciarse entre dos y cuatro semanas después del trasplante y se caracteriza por una erupción cutánea maculopapular eritematosa; anorexia o diarrea persistentes; y hepatopatía con aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, alanina, aminotransferasa de aspartato y fosfatasa alcalina (9, 72).

Clínicamente se manifiesta por daño tisular que afecta fundamentalmente a 3 órganos diana (9):

- **Piel:** produce un cuadro eritematoso que suele comenzar por las palmas de las manos y las plantas de los pies pero que puede extenderse por todo el cuerpo, produciendo una eritrodermia generalizada, con aparición incluso de ampollas.
- **Hígado:** produce una ictericia obstructiva, con importante aumento de la bilirrubina y discreto aumento de transaminasas.
- **Intestino:** aparición de diarreas acuosas.

De acuerdo con la severidad de afectación de cada uno de estos órganos diana se clasifica en estadios (0 a IV), considerándose severa cuando hay un grado III-IV.

Puesto que existen múltiples enfermedades que pueden simular una EICH aguda, el diagnóstico requiere de una biopsia cutánea, hepática o endoscópica para su confirmación. En todos estos órganos se observa una lesión endotelial e infiltrados linfocíticos (9, 54, 72, 210), en una imagen histológica similar a la del liquen plano.

La frecuencia de EICH aguda es mayor en los receptores de células madre procedentes de donantes no idénticos o sin lazos familiares, y también en los pacientes de edad avanzada y en aquellos en los que no es posible administrar las dosis necesarias de los fármacos utilizados para evitar la enfermedad. Un método general para prevenir la EICH es administrar fármacos inmunosupresores inmediatamente tras el trasplante. Los esquemas más eficaces y más utilizados son

diversas combinaciones de metotrexato y ciclosporina o tacrolimús. También se han utilizado o están en grupo de estudio diversas combinaciones de prednisona, anticuerpos contra las células T, mofetil micofenolato y otros inmunosupresores. Otro método para prevenir la EICH es eliminar las células T en el inóculo de las células madre. Aunque esta medida es eficaz en la prevención de la EICH, la eliminación de las células T se acompaña de una mayor frecuencia de fracaso del injerto y de recidiva tumoral tras el trasplante; hasta el momento, existen pocos datos indicando que este método mejore las tasas de curación en cualquier contexto específico (72).

A pesar de la profilaxis, la EICH aguda aparece aproximadamente en 30% de los receptores de células madre procedentes de hermanos idénticos, y hasta en 60% de los pacientes que reciben células madre de donantes sin lazos familiares (72).

La incidencia de EICH es variable dependiendo de diversos factores, siendo el fundamental la disparidad HLA entre el donante y el receptor. También influyen la edad, donante mujer a un receptor varón, la seropositividad a algunos herpes virus, ciertos alelos HLA y diversos factores genéticos aún por dilucidar completamente. (9, 68).

La EICH crónica se desarrolla en torno a 3 meses después del trasplante. La EICH aguda suele ser el mayor factor precipitante, pero la EICH crónica también se produce sin EICH aguda previa (Treleaven\_2009\_Hematopoietic). Entre 20 y 50% de los pacientes con una supervivencia mayor de seis meses tras el trasplante alogénico manifiestan EICH crónico (72).

En la mayoría de los pacientes la EICH crónica llega a desaparecer, pero en ocasiones requiere de un tratamiento inmunosupresor durante uno a tres años antes de que sea posible interrumpir estos fármacos sin que recidive la enfermedad (72).

## II.C.11 USO DE ANTISÉPTICOS.

Existen múltiples sustancias utilizadas para el control de la placa dental: antibióticos, enzimas, fenoles y aceites esenciales, fluoruros, agentes oxidantes, detergentes, alcoholes, productos naturales y por último antisépticos bisguanídicos.

En general, los biocidas tiene un espectro más amplio de actividad que los antibióticos, y, mientras los antibióticos tienden a tener blancos intracelulares específicos, los biocidas pueden tener múltiples blancos. El uso generalizado de productos antisépticos y desinfectantes ha promovido el desarrollo de resistencias microbianas, en especial, resistencias cruzadas con antibióticos (211).

Los antisépticos y los desinfectantes, son productos ampliamente usados en hospitales y otros lugares de cuidado de la salud, con una gran variedad de aplicaciones, tanto tópicos como en el tratamiento de superficies. En concreto, son una parte esencial en el control de la infección y una ayuda en la prevención de infecciones nosocomiales. Dentro de estos productos, encontramos una amplia variedad de agentes químicos activos, muchos de los cuales se utilizan para la asepsia, desinfección, y preservación (211).

Por ello, el control de placa no debe basarse en antibióticos, que deben reservarse para uso sistémico en infecciones dentales o enfermedades sistémicas específicas (192).

En los casos en los que las circunstancias del paciente, como el dolor, la falta de plaquetas, u otros factores, impiden una remoción mecánica de la placa, parece clara la necesidad de un agente antimicrobiano, que complete el control de la placa bacteriana de una forma continuada y eficaz. (192, 212). Un antiséptico oral efectivo debe ser eficaz frente a una gran variedad de especies gram positivas y gram negativas, incluidas fusobacterias y estreptococos. Un agente ideal debería penetrar también en el biofilm bacteriano (213, 214).

Ulla Pajari (215), no encontró diferencias significativas al comparar los índices de caries dental durante la administración de diversas terapias antineoplásicas (pacientes sometidos a RT, pacientes sometidos a QT y grupo control). Sin embargo, este autor plantea que el riesgo a desarrollar caries aumenta no solamente durante la terapia, sino también después del cese de la misma, ya que sus resultados evidenciaron que los niños con L.L.A desarrollaron 2.7 nuevas

lesiones de caries por año durante el tratamiento de la enfermedad, en comparación con el grupo control que presentaban 1.1 lesiones nuevas por año. Después del cese de la terapia del cáncer, desarrollaron 1.3 lesiones de caries más al año, en relación con los niños sanos. Y que los niños a los que se les había realizado un trasplante de médula presentaban más caries que el resto de los grupos (186).

Twetman (216) reportó una correlación positiva entre los diferentes niveles de la infección por *E. mutans* y la caries dental en los dientes primarios y permanentes de niños de 8 años de edad; Nishimura (217), evidenciaron que el aumento de la actividad de caries, esta claramente asociado con los niveles altos de estos microorganismos en la placa dental; mientras que el lactobacilos, puede contribuir al desencadenamiento de una caries de fisura o de fosa, el *E Mutans* puede acelerar sinérgicamente la progresión de ésta hacia la dentina y favorecer la aparición de una caries secundaria (186).

Además, la interacción entre superficies del diente recubiertas de saliva y las bacteria patógenas, está en parte, gobernada por interacciones electrostáticas e hidrófobas, lo que proporciona un fundamento sólido para el uso de agentes químicos, como parte del control de la placa bacteriana (218). Algunos autores como Sekino et al, defienden el uso diario de clorhexidina, como tratamiento complementario al cepillado dental, ya que reduce el número de microorganismos detectados en saliva (219), y otros autores como Alonso aconsejan su uso porque eliminan las partículas de alimentos que se pueden acumular ocasionando crecimiento bacteriano (11).

Estudios recientes han sugerido que los fenotipos bacterianos pueden cambiar cuando los organismos mutan de un estado plactónico (en suspensión o flotando libres) a un estado sésil (como parte de un biofilm). Este cambio, unido al potencial efecto de secuestro de la matriz del biofilm, puede dar lugar a susceptibilidades alteradas frente a los agentes antibacterianos. Por tanto, la eficacia de cualquier enjuague antiséptico depende no sólo de sus propiedades microbicidas que suelen demostrarse *in vitro*, sino también de su capacidad de penetrar el biofilm de la placa *in vivo* (214).

Los requisitos básicos que debe reunir un agente antiplaca son: especificidad, eficacia, sustentividad, seguridad, y eficacia intrínseca (192):

- **Especificidad:**

El control de placa no debe basarse en antibióticos, siendo reservados para uso sistémico en infecciones dentales o enfermedades sistémicas específicas (220).

- **Eficacia:**

La pauta terapéutica viene determinada por la concentración mínima inhibitoria para las bacterias asociadas a patologías dentales. Aceptando la naturaleza no específica de la placa dental (221), las características antimicrobianas de los antisépticos bucales hacen que sean el fármaco de elección.

En el modelo de gingivitis experimental de Löe (191), en ausencia de control mecánico de la placa durante 21 días, el agente antimicrobiano, debería eliminar placa, prevenir su formación o reducir su cantidad por debajo del nivel patógeno. Esto corrobora la teoría inespecífica de placa, ya que no se atribuye a una bacteria o grupo de bacterias el inicio en la progresión de las enfermedades periodontales, por lo tanto el antimicrobiano de elección debe ser de amplio espectro (220).

- **Sustantividad:**

Cualidad que mide el tiempo de contacto entre una sustancia y un sustrato en un medio dado. Al tratar infecciones dentales ésta es una cualidad muy importante, ya que el agente antimicrobiano necesita cierto tiempo de contacto con el microorganismo para inhibirlo o eliminarlo, a diferencia de las infecciones sistémicas en las que el tiempo de contacto deseado puede obtenerse mediante aplicaciones periódicas parenterales o enterales del fármaco. (220). Esta propiedad de los antisépticos ha dado lugar a una clasificación en generaciones (222, 223) de los agentes como de primera generación (baja sustentividad) donde clasificamos algunos antibióticos, compuestos de amonio cuaternario, compuestos fenólicos, y agentes oxidantes y fluoruros. Los agentes antimicrobianos de segunda generación (alta sustentividad) son las bisguanidas (clorhexidina). Las sustancias de tercera generación son las que inhiben o interfieren la adhesión bacteriana. (220)

Para la utilización habitual en clínica, los antimicrobianos de segunda generación son los de elección. Por su potencia de acción se clasifican de alta potencia (acción similar a los antibióticos). En este grupo se encuentran la clorhexidina. De baja potencia sería el fluoruro sódico, y de muy baja potencia el timol y el cetilpiridinio (220).



- **Seguridad:**

Los agentes antimicrobianos se han ensayado extensamente con lo que su uso está avalado científicamente. La seguridad de un fármaco viene condicionada por su:

- Permeabilidad. Se deben absorber en el tracto intestinal, y pasar después a torrente sanguíneo. La permeabilidad de la membrana es una característica importante de los agentes de peso molecular relativamente alto como la clorhexidina y la sanguinaria, que se absorben mal

).

- Potencial de toxicidad, debe ser bajo. Los compuestos más tóxicos son las soluciones de fluoruros en concentraciones de 0,2 a 2%, siendo los menos tóxicos, los antibióticos como las tetraciclinas (220).

- **Eficacia intrínseca:** Es el porcentaje de efecto máximo que puede conseguirse con las limitaciones de solubilidad del agente. No todos los agentes utilizados, son capaces de conseguir por enjuagues una supresión completa del crecimiento bacteriano (223).

## II.C.12 CLORHEXIDINA.

La clorhexidina (CHX) es sin duda el antiséptico de elección. Su utilización es amplia y es el agente más efectivo. La reducción de placa y de gingivitis alcanza el 60%. Su mecanismo de acción se realiza mediante una reducción de la formación de la película adquirida con alteración del desarrollo bacteriano y de la inserción al diente. Se presenta de tres formas: digluconato, acetato e hidrocloreuro, la mayoría de productos usan el digluconato en concentrados del 0,2 % o 0,12%. (220). La CHX fue desarrollada en la década de los 40 por Imperial Chemical Industries en Inglaterra en un estudio contra la malaria. En ese momento, los investigadores fueron capaces de desarrollar un grupo de compuestos denominados polibisguanidas, que demostraron tener un amplio espectro antibacteriano y salió al mercado en 1954 como antiséptico para heridas de la piel. Posteriormente, comenzó a usarse en medicina y cirugía tanto para el paciente como para el cirujano. En odontología, se utilizó inicialmente para desinfección de la boca y endodoncia. El estudio definitivo que introdujo la clorhexidina en el mundo de la periodoncia fue el realizado por Loe y Schiott en 1970, donde se demostró que un enjuague de 60 segundos dos veces al día con una solución de gluconato de clorhexidina al 0,2% en ausencia de cepillado normal, inhibía la formación de placa y consecuentemente el desarrollo de gingivitis. (220, 224).

Este estudio concluyó que la clorhexidina al 0,20% era efectiva y no tenía efectos tóxicos si se utilizaba a largo plazo (dos años), en el control de la gingivitis. Se comercializaron en Europa, después de este estudio, los colutorios con clorhexidina al 0,20% que se reconoce como el gold standard. Pero en Estados Unidos no se comercializó hasta 10 años después, en 1986, tras un estudio de seis meses de duración, realizado por Grossman, y lo hizo con concentraciones de clorhexidina al 0,12%. (224).

La clorhexidina es una molécula bicatiónica simétrica, (es un dímero proguanil) por lo que decimos que es una bisguanida, la cual está conectada con una cadena central hexametileno. En cada extremo, se enlaza un radical paraclorofenil (2 anillos 4 clorofenil), resultando su nombre completo: paraclorofenilbiguanida (Fig X1) con propiedades antisépticas, capaz de eliminar tanto la flora bacteriana aeróbica como anaeróbica (225). Este compuesto es una base fuerte dicatiónica a pH superior

a 3,5 con dos cargas positivas en cada extremo del puente de hexametileno. Es esta naturaleza dicatiónica, la que la hace extremadamente interactiva con los aniones, lo que es relevante para su eficacia, seguridad, efectos secundarios locales y dificultad para formularla en productos. Aunque es una base, la clorhexidina se mantiene más estable en forma de sal y la preparación más común es la sal de digluconato, por su alta solubilidad en agua (220, 226). El gluconato de clorhexidina tiene actividad antibacteriana de amplio espectro, siendo activa frente a microorganismos (Gram+ y Gram-), hongos, dermatofitos y algunos virus (224).

La actividad antimicrobiana in vitro de los antisépticos, no es en sí un factor predictivo fiable de la actividad inhibitoria de la placa in vivo, así al comparar la clorhexidina, el compuesto cuaternario de amonio catiónico y cloruro de cetilpiridinio, tienen un perfil similar in vitro, pero la sustentividad in vivo es mucho menor para el cetilpiridinio que para la clorhexidina, lo que se puede suplir aumentando el número de aplicaciones, pero esto puede influir negativamente en el cumplimiento (220). Tiene una gran sustentividad. El 30% de la clorhexidina se retiene en la boca, unida a proteínas salivares y es liberada lentamente durante 8-12 horas en forma activa (224).

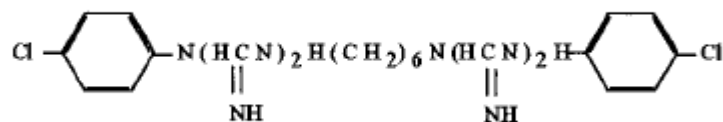


Fig 8: Fórmula química de la clorhexidina (211, 227).

El efecto antiplaca se produce a través de cuatro mecanismos (228):

1. La clorhexidina bloquea los grupos ácidos de libres de las glicoproteínas salivales (mucinas), las cuales forman la película adquirida que permitirá la formación de la placa bacteriana, siendo ésta su primera capa, no permitiendo el inicio de la misma.

2. La carga iónica positiva de la CHX atrae a la superficie microbiana de carga negativa, a lo que contribuye el PH del medio, el cual es neutro o básico,

permitiendo que los microorganismos se unan a las moléculas de clorhexidina y no se adhieran a la película adquirida. La clorhexidina actúa sobre la membrana de los microorganismos, produciendo cambios electroforéticos que actúan sobre las bacterias, dando lugar a la precipitación de iones potasio y fosfato. A mayor concentración de clorhexidina, se produce una precipitación plasmática de los microorganismos, produciéndoles la muerte, lo que le confiere efecto bactericida.

3. La clorhexidina, también destruye la placa formada al competir con el ión calcio, factor coadyuvante de la formación y crecimiento de la placa bacteriana, que actúa como una molécula de enlace y permite a las bacterias fijarse a la película adquirida sin impedimentos. Cuando clorhexidina se une al ión calcio, impide la unión del mismo a las bacterias.

4. A altas concentraciones, la CHX produce cambios electroforéticos, tras unirse a la pared bacteriana, que originan una precipitación citoplasmática que conlleva la muerte celular.

Su mecanismo de acción tiene como objetivo la membrana externa de bacterias gram negativas y en la pared celular de las gram positivas, pero su espectro antimicrobiano es más amplio e incluye levaduras y virus, incluso el VHB y VIH (229). En la tabla X se pueden observar los mecanismos de acción de la clorhexidina frente a distintos microorganismos.

Tipo de microorganismo	Acción de la clorhexidina
<b>Esporas bacterianas</b>	No esporicida, pero previene el desarrollo de esporas, inhibiendo su crecimiento pero no su germinación.
<b>Micobacterias</b>	Micobacteriostático (mecanismo desconocido), pero no micobactericida
<b>Bacterias no esporulantes</b>	Agente membrana-activo, causando la lisis del protoplasto y el esferoplasto. Altas concentraciones dan lugar a la precipitación de proteínas y ácidos nucleicos.
<b>Levaduras</b>	Agente membrana-activo causando la lisis del protoplasto y la pérdida o fuga del material intracelular. Altas concentraciones dan lugar a la coagulación intracelular.
<b>Virus</b>	Baja actividad frente a varios virus. Siendo los virus envueltos en lípidos más sensibles que los virus no envueltos. El efecto en los virus no envueltos es debido, posiblemente, a su parte lipídica.

Tabla 10: Mecanismos de acción antibacteriana de la clorhexidina (211).

Es bactericida a concentraciones altas y bacteriostática a bajas concentraciones. No produce cambios en las resistencias bacterianas ni sobrecrecimiento de microorganismos oportunistas. Previene la formación de placa, rompiendo la placa existente e inhibiendo la gingivitis. Debido a su estructura catiónica, su actividad se ve reducida en presencia de agentes aniónicos como son los detergentes de los dentífricos, debiendo esperar 30 minutos para realizar el enjuague tras el cepillado dental, lo cual dificulta su correcto uso (224).

Hugo en 1960 (230) demostró que la clorhexidina actúa sobre la membrana citoplasmática causando daño en su interior, seguida de precipitación o coagulación de proteínas y ácidos nucleicos. En bajas concentraciones, afectan a la integridad de la membrana, produciendo un aumento de la permeabilidad, con filtración de los

componentes intracelulares incluido el potasio (efecto bacteriostático) y altas concentraciones, produce la precipitación del citoplasma bacteriano y muerte celular (efecto bactericida) (138, 211, 231, 232).

### II.C.12.1 Métodos de uso.

Existen distintos métodos de aplicación de la clorhexidina, mediante colutorios, gel, chicles, spray, pasta dental o barniz. El hecho de que su formulación galénica sea en forma de barniz, nos permite reducir la dosis, y la frecuencia de uso, así como disminuir la incidencia de efectos adversos. Igualmente disminuye la necesidad de cooperación por parte del paciente. Por otro lado, los enjuagues bucales presentan la ventaja de que su actividad antimicrobiana puede alcanzar las zonas de difícil acceso (233).

Debemos asegurarnos de que los pacientes que utilicen los colutorios, lo hagan de una forma adecuada, comprobando que el volumen sea el correcto (mediante tapones medidores) (Fig.9) y que el tiempo de aplicación sea el exacto (224).



Fig. 9 Vaso medidor utilizado en el estudio.

La baja absorción de la clorhexidina es un factor en su baja toxicidad (192). Aproximadamente un 30 % de la dosis total del clorhexidina puede ser retenido, en la boca durante 24 h tras un enjuague con dicho producto durante un minuto, aunque la mayor parte del agente es removido de la cavidad oral durante la primera hora. Por tanto, la liberación lenta y sostenida de la película que cubre la cavidad oral es una

característica farmacocinética importante de la clorhexidina (227). Se recomiendan enjuagues con 10 ml de solución de clorhexidina al 0.2%, los que provocan una reducción de 80% a 90% en los niveles de estos microorganismos (234).

Epstein y cols (235) y Pitten y cols (225) comentan que dado que la cavidad bucal podría ser responsable del 25-50% de sepsis en pacientes inmunodeprimidos, la clorhexidina sería útil como profilaxis de la mucositis ya que disminuiría la carga microbiana oral tanto bacteriana como fúngica (145).

### **II.C.12.2 Efectos secundarios de la clorhexidina.**

No se ha descrito toxicidad sistémica por aplicación tópica o ingestión, ni hay evidencias de teratogenia en el modelo animal (220). No se ha observado resistencia bacteriana, ni en los casos de uso prolongado en boca, ni hubo evidencias de sobreinfección por hongos, levaduras o virus. El uso prolongado en boca produce un leve desplazamiento de la flora hacia microorganismos menos sensibles, pero se revirtió rápidamente a la situación inicial al término del estudio de dos años (220, 236). Sin embargo, Riberiro y cols. (237) encuentran en un modelo experimental animal en ratas que la clorhexidina es capaz de inducir daño primario en el DNA en leucocitos.

Su efecto adverso más común es la pigmentación marrón de los dientes, de algunos materiales de restauración y de las mucosas sobre todo del dorso de la lengua. La discoloración de las superficies de los dientes (124, 233), lengua y mucosa oral es un efecto colateral bien conocido de los productos que contienen clorhexidina (220, 238, 239). Estas discoloraciones se piensa que pueden estar originadas por la interacción entre las sales de clorhexidina en la boca y los taninos presentes en algunos alimentos (té, vino, etc...) aunque tampoco puede descartarse la concentración y la dosis (240, 241). Clorhexidina al 0,1% produce menos discoloraciones, pero tiene menor eficacia antiplaca y antigingivitis que clorhexidina al 0,12% (240).

No obstante, de los dos únicos productos de los que se dispone estudios a medio y a largo plazo (de 6 meses a 2 años) (Corsodyl® 0,2 y Peridex® 0,12), los porcentajes de discoloraciones dentales son similares y afectan al 50% y al 56% de los pacientes respectivamente (193). Por otra parte, la presencia de discoloraciones

dentales puede ser un buen indicador del cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y que pueden solucionarse mediante profilaxis profesional.

En cuanto a las discoloraciones que se pueden producir en lengua y mucosa oral con el uso prolongado de clorhexidina, en la bibliografía apenas se aportan datos ni sobre su incidencia ni sobre si este efecto colateral es concentración-dependiente. No obstante, en el estudio de Lóe (193) realizado en 120 pacientes, utilizando clorhexidina 0,2% una vez al día, durante dos años, no se presentaron discoloraciones linguales o de la mucosa oral; además, el estudio de Segreto y cols. (242), donde compararon en un estudio a tres meses, realizado en 600 pacientes (200 por grupo de tratamiento), en el que se comparó la eficacia y tolerancia de clorhexidina al 0,2% y 0,12% en un volumen de 15 ml, frente a placebo. Como agentes antigingivitis y antiplaca no se produjeron discoloraciones linguales o de la mucosa oral, pero si alteraciones en el sentido del gusto. Tales modificaciones, utilizando el mismo sabor, originaron un 12% de abandonos en el grupo de pacientes tratados con clorhexidina (220).



### II.C.13 STREPTOCOCCOS MUTANS Y LACTOBACILLUS.

La cavidad bucal contiene una población de las más variadas y concentradas poblaciones de microorganismos. La cavidad oral es un ecosistema donde cohabitan aproximadamente  $10^{10}$  bacterias, siendo el 60% cultivables (243).

Los *Streptococcus Mutans*, se considera que son la especie que mayor relación tiene con la etiología de la caries (184, 188, 201). Esto es debido a que (184, 188, 201, 244, 245):

1. Ha sido aislado en numerosas lesiones de individuos con alta tendencia a caries.
2. Es cariogénico en modelos animales.
3. Presenta una serie de características fisiológicas, que lo hacen particularmente apropiado para la colonización de superficies dentales propensas a la caries .

La mayoría de las caries radiculares están relacionadas con un alto número de *S. Mutans* en saliva (246). Los niveles de *S. Mutans* y de *Lactobacillos* han sido utilizados en muchos estudios para el diagnóstico de la caries radicular (190, 247, 248). El *S. mutans* se ha implicado en la etiología de la caries, siendo la clorhexidina, como ya hemos comentado, un potente supresor de este microorganismo. La asociación directa entre el *S. mutans* y la caries en el hombre ha estimulado ciertos intentos para suprimir la enfermedad eliminando el microorganismo de la cavidad oral y por ello la utilización de la clorhexidina (220). Los *Lactobacillus spp* presentan poca apetencia por las superficies y estructuras del diente y como consecuencia a estos microorganismos no se los incluye como fomentadores del proceso de caries en la superficie del esmalte, pero hay que recordar que estos microorganismos si están presentes en un proceso cariogénico en dentina, donde actúan como invasores secundarios que se benefician de las diferentes condiciones como son la acidez y las irregularidades ya existentes en la lesión cariosa iniciada.

Los *Streptococcus*, junto con los *Lactobacillus spp*, y *Actinomyces spp* son los máximos responsables de la bajada del pH y la consecuente desmineralización del esmalte (249) Liljemark y cols. (250) informaron que “in vitro”, la clorhexidina bloqueaba la adherencia a la saliva del *S. Mutans* (220). Emilson (251) con la

utilización de un gel de clorhexidina cinco minutos diarios durante catorce días, demostraron la reducción o eliminación de *S. mutans* de la placa con un regreso a los niveles de pretratamiento catorce días más tarde. El *S. mutans* se puede cuantificar en la saliva, por lo que ha sido utilizado en numerosos estudios para relacionar la prevalencia y la incidencia de caries dental (234). La cantidad de *S. mutans* encontrada en saliva varía considerablemente desde cero hasta  $10^6$  unidades formadoras de colonias/ml (ufc/ml), con una concentración promedio aproximada de 105 ufc/ml. El número de *S. Mutans* en saliva refleja el número y la intensidad con la que está colonizada la cavidad oral (252), ya que existe una relación entre los *S. Mutans* en la placa y en la saliva, y se ha constatado además, una correlación positiva entre los valores de *S. mutans* en la saliva y en la placa proximal. La utilización de los análisis de saliva, se realizó sobre los pacientes inicialmente sanos o tratados adecuadamente (253).

## II.C.14 MÉTODOS DE CULTIVO: CRT- BACTERIA.

Ha sido el conocimiento, acerca del potencial cariogénico de *S. Mutans* y *Lactobacilos* lo que ha conducido al desarrollo de una variedad de métodos experimentales, como medios de cultivo, pruebas inmunológicas, procedimientos enzimáticos, o técnicas de biología molecular, que pueden ayudar a identificar y cuantificar estas bacterias (234). Mediante el recuento de *S. Mutans* en saliva, podemos conocer la extensión y la intensidad con la que está colonizada por estos gérmenes, la cavidad oral (252). Por tanto, las pruebas semicuantitativas como el CRT- bacteria, que permiten que sean cultivados *S. Mutans* y *Lactobacilos*, nos proporciona información sobre el potencial de riesgo de caries de un paciente de una manera rápida, fácil, específica y de una fuente fidedigna. En la mayoría de los casos, los cultivos semicuantitativos proporcionan información adecuada. Por ejemplo, los cultivos semicuantitativos pueden proporcionar información sobre la presencia y abundancia relativa de las especies seleccionadas en el tiempo, dicha información puede ser suficiente para los estudios encaminados a demostrar la eficacia de las intervenciones diseñadas para reducir el número de microorganismos orales (200).

El método de cultivo de los *S. Mutans* y los *Lactobacilos*, se basa en que son microorganismos anaerobios facultativos y que la temperatura óptima para su desarrollo es de  $36 \pm 1^\circ\text{C}$ .

En nuestro estudio, como método de cultivo de SM y LB, utilizamos el CRT- bacteria. Su utilización resulta sencilla y rápida. El paciente debe masticar una pastilla de parafina, para transferir las bacterias de la superficie del diente a la saliva, estimulando la secreción. La secreción de saliva estimulada se recoge en un vaso calibrado. Junto con el cultivo de *S. Mutans* y *Lactobacilos*, se puede realizar también una valoración del índice de flujo de la saliva y la capacidad amortiguadora (buffer) a fin de documentar ampliamente el registro del procedimiento y trabajar al mismo tiempo ergonómicamente.

Una pastilla de  $\text{NaHCO}_3$  se pone en el fondo del recipiente de la prueba, liberando  $\text{CO}_2$  en contacto con la humedad. Esto crea una atmósfera favorable para el crecimiento de las bacterias, las cuales, sólo pueden crecer en las zonas que entran en contacto con la saliva. Tras humedecer ambas superficies del agar, con la ayuda de

una pipeta, se procede a cerrar el tubo de prueba e introducirlo en la estufa de incubación a 37° C. Dos días bastan para que las colonias de bacterias crezcan. Esta es una ventaja frente a otros sistemas, en los cuales los resultados se obtienen a diferentes intervalos: los de los streptococcus a los dos días y los de los Lactobacilos, sólo al cabo de cuatro días. Si CRT® bacteria permanece más tiempo en la incubadora, no afectaría al resultado final, ya que las colonias de bacterias serían más grandes pero no más numerosas. Los soportes del agar se desechan al humedecerlos con un desinfectante adecuado, o tras su paso por el autoclave.

El agar Mitis-Salivarius azul con bacitracina sirve para el registro de los *Streptococcus mutans*, y; el medio de cultivo verde, el agar de Rogosa, sirve para la evaluación de los Lactobacilos (Fig. x). Los agares llevan unas láminas que los protegen de la contaminación y evitan que se deshidraten.

Los *Streptococcus mutans* se observan sobre el agar azul como pequeñas colonias azules de diámetro < 1 mm, mientras que los Lactobacilos, crecen en el agar transparente como colonias blancas (Fig x y X ). La lectura de los resultados se realiza comparando la densidad de crecimiento de colonias de *Lactobacillus* y de *Streptococcus mutans* de los cultivos con una tabla de densidad ya establecida (Fig. 10). Los resultados se interpretan como unidades formadoras de colonias/ml de saliva (ufc/ml). La lectura de la prueba es más fácil si se examina bajo luz reflejada.

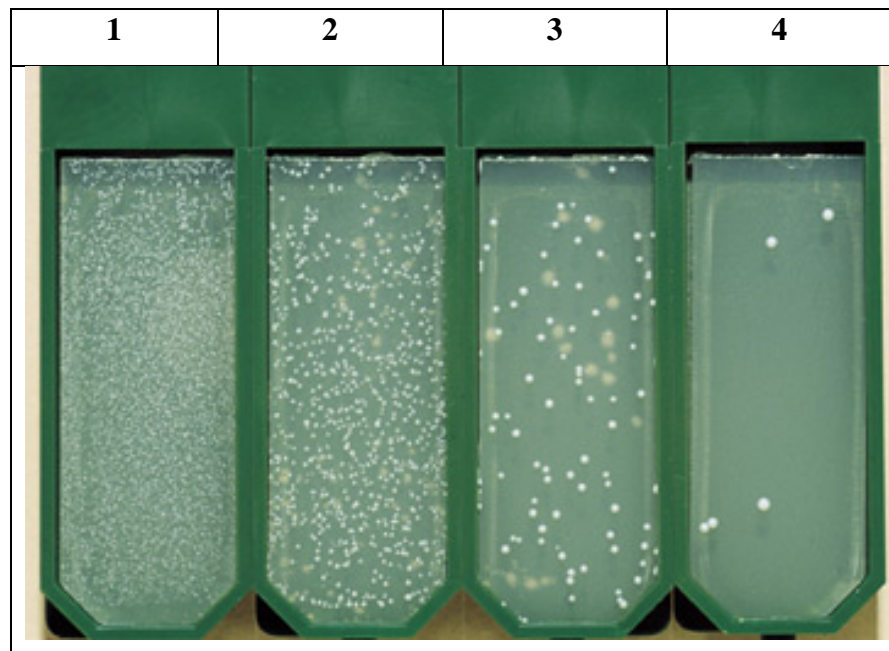


Fig. 10: Resultados de cultivos de LB. 1 y 2 Cultivo de LB >10<sup>5</sup> ufc/ml de salivay 3 y 4 Cultivos de LB < 10<sup>5</sup> ufc/ml de saliva.

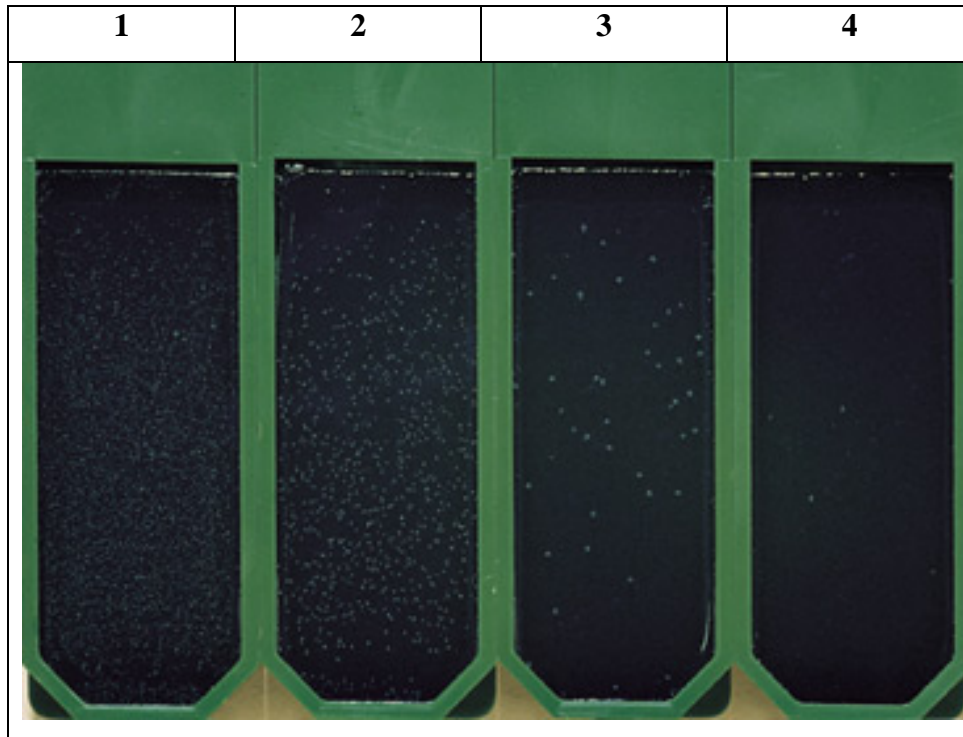


Fig. 11: Resultados de cultivos de SM 1 y 2 Cultivo de LB  $>10^5$  ufc/ml de saliva y 3 y 4 Cultivos de SM  $<10^5$  ufc/ml de saliva



Fig. 12: Tabla de densidad de la formación de colonias para su comparación.

Por último, según algunos autores, los hallazgos bacterianos en saliva, tienen una sensibilidad superior que la exploración clínica (253) y la información obtenida mediante el cultivo puede ser útil para definir el índice de riesgo relacionado con las características de la colonización.

## II.D. Otras consideraciones clínicas de las neoplasias hematológicas.

---

## **II.D OTRAS CONSIDERACIONES CLÍNICAS DE LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.**

### **II.D.1 DOLOR.**

#### **II.D.1.1 Definición del dolor.**

Durante siglos se ha fracasado a la hora de englobar en una sola definición, la enorme complejidad y multitud de aspectos y variantes que presenta el dolor; todos sabemos perfectamente a qué nos referimos cuando hablamos de qué es el dolor y sin embargo no significa lo mismo para ninguno de nosotros (254).

En la antigüedad clásica, el concepto de dolor expresaba sobre todo el de una alteración en el equilibrio entre los diferentes humores que constituían el organismo, si bien quedaba mejor caracterizado como un substrato de alerta o de defensa que como elemento negativo per se (254).

Melzack y Cassey,(255) definieron el dolor como una experiencia perceptiva tridimensional con una vertiente sensorial (discriminativa), una vertiente afectiva (motivacional) y una vertiente cognitiva (eválutiva). La definición más aceptada actualmente, es la de la Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (IASP): «es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño». (254, 256)..

La experiencia del dolor crónico induce la depresión, la ansiedad exacerbada, causa trastornos del sueño, contribuye a la fatiga y el deterioro general, e interfiere con las actividades sociales (267, 258).

El dolor en pacientes con cáncer es multidimensional y debe ser designado como "dolor total", con graves repercusiones en la calidad de vida y el funcionamiento social (257).

#### **II.D.1.2 Incidencia del dolor.**

En hematología hay diversas entidades nosológicas y causas que pueden requerir alivio del dolor u otros síntomas molestos para el paciente. Generalmente, se



admite que sólo un 5% de los pacientes afectados de enfermedad hematológica maligna presenta cuadros de dolor, mientras que en otros tipos de cáncer (pulmón, próstata y mama que cursan, con frecuencia, con metástasis ósea) el porcentaje llega al 70-80% de los pacientes. El dolor puede venir motivado por la propia enfermedad, por infiltración leucémica o mielomatosa, destrucción ósea (75-80%), por los tratamientos empleados (15-19%), mucositis en neutropénicos, posmetotrexato, talidomida (parestias), bortezomib (Velcade®), imatinib (Glivec®), trasplante de médula ósea, neurotoxicidad de citostáticos (vincristina, cisplatino) y radioterapia. El dolor no tiene relación con el cáncer en un 3-5% de casos (debilidad muscular y mialgia, úlceras por decúbito, neuralgia postherpética, procedimientos diagnósticos, etc.) (5, 258).

El porcentaje de enfermos hematológicos que requieren atención específica al problema del “dolor” (entendido como “dolor total” la afectación de tipo físico, emocional, espiritual, social, laboral, familiar, etc.) se puede incrementar si englobamos no sólo a los pacientes con dolor, sino también a aquellos con síntomas más o menos desagradables durante el curso de su enfermedad.

### **II.D.1.3 Valoración del dolor.**

Los médicos y los pacientes han identificado dolor oral como el síntoma más importante para medir en los ensayos clínicos de las intervenciones de mucositis. El dolor es un síntoma experimentado por casi todos los pacientes que desarrollan mucositis y por lo tanto representa un importante y relevante de punto final para medir en los ensayos clínicos (151).

Analizando la definición de dolor, es posible comprender la dificultad para medirlo, debido a su naturaleza subjetiva y a su carácter multidimensional, ya que se trata de objetivar un fenómeno fundamentalmente subjetivo (259), sujeto a una gran variabilidad individual, y en el cual el propio paciente es el mejor juez evaluador (260). Pero, aunque sea una difícil tarea, la valoración del dolor, nos proporciona una forma de cuantificar la respuesta al tratamiento así como información acerca del pronóstico del paciente (259).

Para valorar el dolor asociado al cáncer, debemos tener en cuenta las siguientes tres características del dolor: intensidad, distribución y calidad. La intensidad del dolor puede ayudar a identificar la causa subyacente del dolor y su

mecanismo. La descripción de la calidad del dolor y el tipo de distribución por parte del paciente, puede indicar su patofisiología. La intensidad del dolor es la característica que más influye en la sensación de dolor, ya que afecta a la calidad de vida del paciente y a su funcionalidad (261).

Los métodos más prácticos utilizan la información proporcionada por el enfermo, como forma de expresión de la intensidad o de la calidad del dolor. Habitualmente, sólo se utiliza la intensidad en la evaluación, por ser una de sus dimensiones más significativas, observando lo que ocurre en reposo o al realizar algunos movimientos o maniobras (por ejemplo toser), sin considerar otras características evaluables, de tipo sensorial (dolor quemante, penetrante o punzante) o afectivo (agotador, atemorizante) (259).

Las variaciones individuales en el umbral del dolor dificultan la evaluación del mismo. Diversos factores pueden variar el umbral doloroso: la raza, la edad (mayor dolor en adultos jóvenes que en ancianos), el sexo, el estado psicológico (mayor en pacientes intranquilos o no premedicados), por lo que cualquier evaluación o ensayo clínico obliga a estudiar un número significativo de pacientes (idealmente más de 30 por grupo en estudio) y a estandarizar al máximo las variables señaladas. Otro factor importante es el efecto placebo, entendiéndose como tal, la capacidad de aliviar el dolor que tiene una droga a la que no se le conoce efecto analgésico alguno, habitualmente con menor intensidad y duración que el obtenido por un analgésico de potencia conocida, pero que pudiera ser igual al del analgésico que se ensaya. Cuando se evalúa un analgésico, es necesario se realice con una intensidad de dolor importante, pues de lo contrario, es fácil llegar a conclusiones erradas: si a la variabilidad individual, se le suma el efecto placebo, es perfectamente posible encontrar respuestas satisfactorias para un dolor leve y creer que se está frente a un analgésico potente y útil. Esto ha ocurrido con un sinnúmero de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que luego desaparecieron, pues la práctica demostró su ineficacia ante dolores intensos (259).

Una forma para asegurar la sensibilidad adecuada en pruebas de analgésicos es realizar las intervenciones, en pacientes que han padecido dolor moderado a severo. Cuando utilizamos estas escalas, necesitamos saber qué punto de la escala representa el dolor moderado, para poder así realizar su análisis, cuando el dolor por debajo de la intensidad moderada es un criterio de inclusión. El dolor varía de intensidad en el tiempo, de manera que habitualmente se plantea mantener al

paciente durante las 24 horas en un rango bajo (p.e. menos de 4 en una escala de 0 a 10) preestablecido. Como eso no es siempre posible, se realizan mediciones a horarios fijos marcando la diferencia entre el dolor inicial y el medido, para luego sumar estas diferencias y obtener una puntuación de 24 horas, que indicará más fielmente cuál fue el grado de analgesia logrado en el tiempo (SPID= score pain intensity difference) (260).

En el curso del tratamiento, la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad deben ser evaluados, lo cual puede realizarse mediante los diarios o las escalas de valoración (257). En la medición del dolor una de las escalas más utilizadas es la escala analógica visual (EVA). La EVA estándar es una línea generalmente de 10 cm. Pueden existir variación en el punto mínimo y máximo que normalmente se expresan como “no dolor, dolor mínimo” y “dolor severo, máximo dolor” o expresiones equivalentes. (258, 260, 261). El paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual, midiendo el dolor en centímetros desde el punto cero (sin dolor). También pueden cotejarse con escalas semejantes que en un extremo presentan "sin alivio del dolor" y en el otro "alivio del dolor" (258, 260). Se deben elegir expresiones de intensidad con escaso o ningún contenido emocional (261), o bien no asociar ninguna palabra a la línea de valoración. Estas escalas son un método de estudio para medir el dolor intenso y crónico, utilizado en numerosos estudios, (259, 262 - 267), incluso para medir el dolor asociado a mucositis en niños sometidos a trasplante de médula ósea, y en sus padres (267). Sin embargo, estas escalas precisan tiempo para su realización y requieren habilidad para entender el concepto abstracto de la línea de la EVA y la relación de una distancia con respecto a un punto cero. También precisa el uso de papel y lápiz. Además, muchos pacientes encuentran dificultad para juzgar a que distancia deben colocar el dolor que experimentan, por tanto, la EVA tienen algunas limitaciones prácticas en su utilización clínica. (259, 260). A pesar de todo, estas escalas, presentan buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y fiabilidad, y por tanto, son fácilmente reproducibles (260) Además, la evaluación del médico puede incluir una declaración de si el dolor está presente o ausente, pero no puede evaluar la intensidad del dolor como una experiencia subjetiva del paciente. Estas limitaciones no disminuyen el hallazgo de que una medida realizada por los pacientes, se correlacionó con los cambios físicos observados por los médicos durante todo el juicio (151).

#### II.D.1.4 Tratamiento del dolor.

El objetivo del tratamiento del dolor es proporcionar al paciente, el suficiente alivio para poder tolerar las manipulaciones diagnósticas y terapéuticas siendo el control del dolor, una dimensión importante, y a menudo, descuidada en estos pacientes con cáncer (268).

La respuesta de una persona al tratamiento puede ser debida a distintos factores, además del efecto directo de los analgésicos, ya que el dolor es modulado, realzado, o disminuido por diversos mecanismos cerebrales y periféricos. Los factores cerebrales incluyen el efecto placebo, los fenómenos psicológicos, y la activación cognitiva consciente. Paradójicamente, la estimulación neuronas aferentes de una red de nervios sensitivos, también puede aliviar el dolor, activando mecanismos espinales o supraespinales e inhibitorios. El alivio del dolor o de otros síntomas, a menudo se relaciona erróneamente con una determinada terapia, cuando lo único que ha ocurrido, es que la enfermedad ha seguido su curso normal (269).

La administración oral de opiáceos, según la escala analgésica de la OMS, es el método más eficaz, simple y eficiente (efectividad/coste) para el control del dolor en la enfermedad hematológica (5, 270, 271). Hay tablas de conversión equianalgésica entre ellos en caso de necesidad de rotación de opiáceos. Con ello, se consigue controlar el dolor del 85% de los pacientes (5). Aunque otros opiáceos puede lograr el control del dolor similar, la morfina parece requerir relativamente menor dosis del fármaco y puede ser mejor tolerado (136).

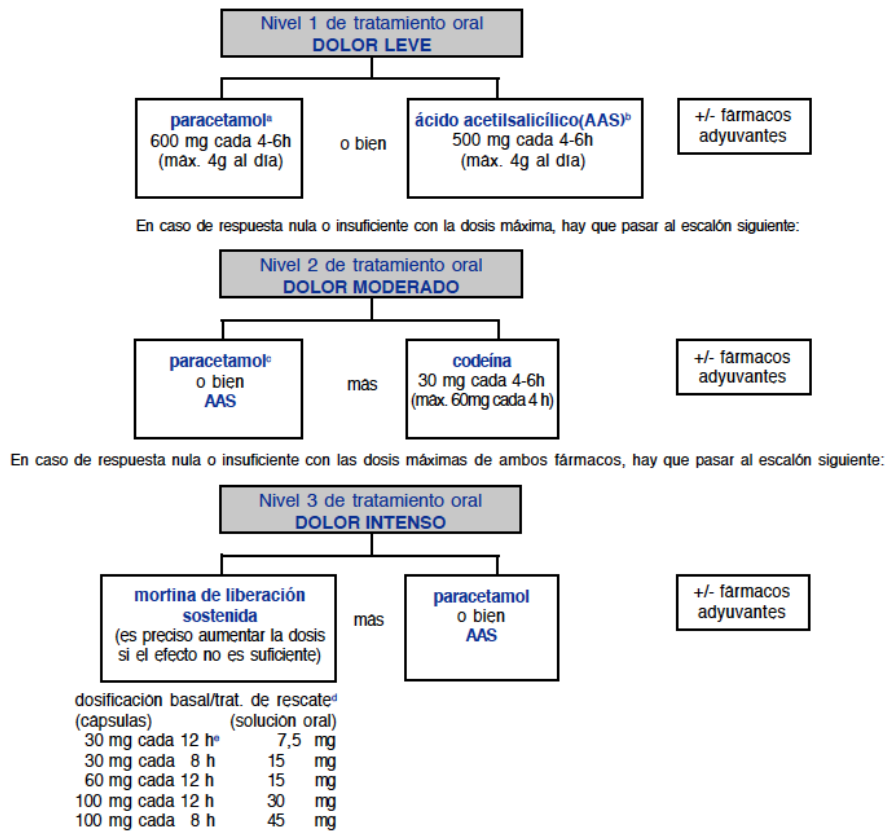
La dosis de los fármacos analgésicos está influenciada por la intensidad del dolor y tiene que ser ajustado rápidamente para alcanzar un equilibrio entre el alivio del dolor y los efectos secundarios . El tratamiento con fármacos opioides ofrece una alternativa cuando la administración oral no es posible debido a vómitos, obstrucción intestinal, disfagia severa, así como en la presencia de un mal control del dolor, que requiere aumento de la dosis rápida. Aunque el papel de los opioides "fuertes" es universalmente reconocido en el tratamiento del dolor moderado a grave, existe un acuerdo común sobre el papel y la utilidad de los mismos en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS ( opioides ' débiles' para dolor leve a moderado )(272).

Los fármacos no opioides también son eficaces en el tratamiento del dolor del cáncer, estas drogas tienen una relación beneficio-riesgo tolerable, y su potencia antipirética se debe tener en cuenta en los pacientes inmunodeprimidos, ya que esto podría conducir a una detección tardía de infecciones graves (257, 271).

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen excelentes propiedades anti-inflamatorias. Por lo tanto, tienen algunas ventajas en el dolor causado por metástasis óseas o periosteal y en los procesos inflamatorios. Por el contrario, aumenta su toxicidad gastrointestinal con la administración concomitante de corticoides o aspirina. (257, 270).

En relación a la eficacia de paracetamol en el cáncer, nunca se ha demostrado científicamente. Además, en los pacientes con enfermedad hepática pre-existente (con alcohol), se produce hepatotoxicidad a dosis diarias de menos de 6 g. (257).

Por último, dentro de la valoración del dolor, nos podemos encontrar con algunos obstáculos relacionados con el paciente como la negativa del mismo para informar del dolor por no distraer al médico del motivo principal de su estancia hospitalaria, el cáncer; que la presencia de dolor puede asociarse a la palabra cáncer, y como tal no puede ser eliminado, y que el reconocimiento de un mayor nivel de dolor indica la conciencia de progresión de la enfermedad; el miedo de no ser considerado un "buen paciente"; la renuencia a tomar medicamentos para el dolor debido a los conocidos 'mitos sobre los opioides ', representada por el temor a la adicción y / o de ser considerado como un adicto; el miedo de la tolerancia analgésica, y el temor de efectos secundarios. Todos estos factores pueden culminar en una voluntad de soportar el dolor y en una determinación de tomar los menos medicamentos posibles (273).



Cuadro 2: Pauta del tratamiento del dolor en el paciente oncológico. (274)

Fármaco	Consideraciones
<b>Paracetamol</b>	Es analgésico y antipirético sin efecto antiinflamatorio relevante ni efecto antiagregante plaquetario. No produce lesiones gastrointestinales erosivas ni ulcerosas. Se asocia a un riesgo de hepatotoxicidad. <sup>a</sup> Dosis de más de 2 g al día pueden incrementar el efecto del acenocumarol.
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	Es analgésico antipirético y antiinflamatorio, con efecto antiagregante plaquetario de larga duración (6-7 días). Se asocia a un riesgo de úlcera péptica y de hemorragia digestiva, de nefrotoxicidad y de reacciones anafilactoides. Administrado a pacientes tratados con metotrexate, aumenta su toxicidad.
<b>Codeína</b>	Es un opiáceo menor del grupo de los agonistas puros del receptor $\mu$ , con efecto antitusígeno a dosis inferiores a las analgésicas. Produce constipación, <sup>b</sup> sedación, náuseas y vómitos. Se asocia a un riesgo de depresión respiratoria <sup>c</sup> y de hipotensión (a dosis altas).
<b>Morfina</b>	Es un opiáceo mayor del grupo de los agonistas puros del receptor $\mu$ . Produce sedación náuseas vómitos y constipación. Se asocia a un riesgo de depresión respiratoria (es el efecto más grave). <sup>c</sup> Es preciso titular la dosis en caso de insuficiencia renal (riesgo de toxicidad).

Tabla 11: Analgésicos de referencia en el paciente oncológico.

### II.D.1.5 Neutropenia.

El funcionamiento normal de los neutrófilos es importante en el tratamiento de las infecciones, ya que se congregan en lugar de la inflamación seguidos por los macrófagos. El TPH afecta al funcionamiento de los neutrófilos de dos formas, por un lado el número absoluto de neutrófilos disminuye, y por otro lado, las drogas quimioterápicas utilizadas en el tratamiento de las neoplasias causan un efecto negativo sobre la hematopoyesis dando lugar a granulocitopenia y a la deplección celular de la médula ósea (68). Por tanto, entre los factores que aumentan la susceptibilidad a las infecciones de los pacientes trasplantados cabe destacar el período de neutropenia por el que pasan dichos pacientes, después del trasplante; el periodo de incompetencia inmunológica mediada por células y la producción de anticuerpos defectuosos en los primeros 6-12 meses después del trasplante; la alteración de las barreras mucosas, lo que permite la invasión bacteriana a partir de la mucositis en el tracto gastrointestinal y el impacto negativo de la EICH y el tratamiento inmunosupresor, de los linfocitos y de la función de la médula ósea (9, 12, 58, 68, 209).

Los neutrófilos maduros son células de 10 a 14 micras de diámetro, con un núcleo multinodular de dos a cinco segmentos. Su función principal es reconocer e ingerir sustancias extrañas y microorganismos, que luego son degradados intracelularmente.

La neutropenia se define como un ANC (recuento absoluto de neutrófilos) por debajo de 1500 células / mm<sup>3</sup>. La neutropenia leve (1000-1500 células / mm<sup>3</sup>) no se asocia a un mayor riesgo de infección, neutropenia moderada (500 a 1000 células / mm<sup>3</sup>) asociada con un riesgo importante, y la neutropenia severa (<500 células / mm<sup>3</sup>) tiene un riesgo muy alto de infección (68, 147, 163).

Los síndromes mielodisplásicos y los trastornos mieloproliferativos pueden causar perturbaciones tanto cuantitativas como cualitativas en los neutrófilos. Los pacientes con diabetes, anemia de células falciformes, con enfermedad de injerto contra huésped, (EICH) o desnutridos son propensos a las infecciones recurrentes debido a la afectación de la función de los neutrófilos (34).

Otro problema subyacente que podría ocurrir es la ausencia de los síntomas inflamatorios, debido a la neutropenia, haciendo que el diagnóstico precoz de la

infección sea más complicado y en consecuencia con un aumento del índice de mortalidad (34).

O'Sullivan y cols (276) encontraron que entre el 25 y 54% de los casos de septicemia en pacientes neutropénicos parecen originarse de infecciones orales.

Es importante darse cuenta de que las infecciones en la cavidad oral pueden progresar a infecciones sistémicas, y el empeoramiento del estado de salud del paciente, por lo que la presencia de un dentista y / o estomatólogo proporciona apoyo importante para el personal médico (27).

Los pacientes siguen en riesgo de complicaciones infecciosas más allá de 3 meses después del trasplante, en especial aquellos que han recibido un trasplante alogénico y aquellos sometidos a terapia con inmunosupresores de injerto contra huésped crónica (3). De hecho, según un estudio realizado por Junghans y cols. (277) los pacientes sometidos a trasplante no mieloablatoivo tienen un periodo de neutropenia más corto que aquellos que han recibido un esquema ablativo y esto se asocia con menos episodios de bacteremia durante los primeros 30 días del trasplante (49).

La aparición de signos que nos indiquen la presencia de la recuperación de neutrófilos pueden ser de gran utilidad en el manejo clínico de estos pacientes. En este sentido, durante los últimos años se han estudiado varios parámetros biológicos con la intención de predecir la recuperación de las cifras periféricas de neutrófilos. (83). De hecho, un indicador generalmente aceptado de éxito del injerto es la consecución de los  $0,5 \times 10^9/l$  de granulocitos en la sangre en 3 días sucesivos (13).

Durante la fase de aplasia el paciente debe estar sometido a medidas de aislamiento estrictas para disminuir el riesgo de infecciones. Estas medidas incluyen: habitación individual esterilizada con control del aire (flujo laminar, presión positiva con filtros de alta eficiencia), medidas de aislamiento invertido para las visitas (bata, mascarilla, calzas,..), alimentación descontaminada (estéril, baja en bacterias). La medida individual que mayor eficacia ha demostrado en la prevención de complicaciones infecciosas es el lavado adecuado de manos.

Una medida importante para disminuir la mortalidad por infecciones es el tratamiento precoz de las mismas, por lo que ante la aparición de fiebre, aún en ausencia de foco infeccioso se debe empezar tratamiento antibiótico de amplio espectro (9).



## II.D.2 NUTRICIÓN.

Tanto la enfermedad como las distintas modalidades de tratamiento que puede llegar a precisar el paciente a lo largo del curso de la misma impactan negativamente en el estado nutricional del paciente, no siendo infrecuente el desarrollo de desnutrición, situación que compromete la evolución, la respuesta al tratamiento y la calidad de vida del paciente. Diversos síntomas van a condicionar la dieta oral en el paciente oncohematológico: anorexia, disgeusia, náuseas, vómitos, xerostomía, mucositis, etc. (278).

En la mucositis grave la presencia de úlceras y otras lesiones enormemente dolorosas comprometen casi por completo la ingesta oral del paciente, incrementando de forma notable el riesgo de desnutrición, deshidratación e infección. El abordaje nutricional de la mucositis debe estar dirigido a dar cobertura a los requerimientos nutricionales del paciente a través de la modificación de texturas de la dieta. En ocasiones la adaptación de la dieta no es suficiente y es necesario la adición de suplementación nutricional (278).

No se recomienda el uso de nutrición enteral de rutina en los pacientes sometidos a TPH (grado de evidencia C), indicando que sería preferible instaurar nutrición parenteral en aquellos casos en los que el paciente tuviera un riesgo incrementado de hemorragia o infección, se encuentre inmunocomprometido o presente trombocitopenia. A pesar de ello, hay autores que abogan porque la nutrición enteral sea considerada una opción válida en este tipo de pacientes, especialmente cuando se hace de forma programada antes de que se desarrolle la mucositis (278).

En la nutrición parenteral con respecto a la vía de administración, central o periférica, dependerá de la duración prevista del soporte nutricional, de forma similar al paciente no oncológico, si bien es frecuente que el paciente oncohematológico, principalmente si es sometido a TPH, sea portador de un catéter central de larga duración para el tratamiento quimioterápico (generalmente tipo Hickman), que podemos utilizar para la administración de nutrición parenteral (278).

Mientras sea posible, en la fase previa o postrasplante inmediato, debe mantenerse una dieta oral que debe ser hiperproteica y con baja carga bacteriana. Si

previamente existe una malnutrición grave, precisará una repleción nutricional con nutrición enteral hiperproteica (70).

Antes de la recepción del trasplante, los pacientes suelen presentar un buen estado nutricional. La nutrición enteral por vía nasogástrica presenta problemas en estos enfermos; la presencia de mucositis retrasa la indicación de nutrición enteral y ésta es frecuentemente mal tolerada. Por ello, la nutrición parenteral necesita ser utilizada como vía para el soporte nutricional en muchas ocasiones (70, 279).

La fase postrasplante, fundamentalmente la inmediata o fase neutropénica, es la que presenta mayor posibilidad de complicaciones y más graves, algunas con gran repercusión nutricional como la mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia que, es quizá la que tiene más influencia a la hora de planificar el soporte nutricional en el paciente trasplantado. Constituye un efecto secundario frecuente, con morbilidad importante y puede ser la causa de retraso o reducción de dosis de quimioterapia además de dificultar la nutrición del paciente y, por tanto, puede influir en las posibilidades de curación de la enfermedad neoplásica (280, 281). La incidencia y gravedad de la mucositis oral depende del tipo de tratamiento antineoplásico y de factores relacionados con el paciente. Aparece en aproximadamente el 40% de los que reciben quimioterapia convencional y en más del 70% de los pacientes tratados con quimioterapia intensiva y trasplante hemopoyético (280).

El soporte nutricional a través del tracto gastrointestinal (nutrición enteral) o por la vena (alimentación parenteral) está disponible para personas que no pueden consumir las calorías adecuadas por vía oral y que están en riesgo de malnutrición. No será necesario por el simple hecho de que un individuo sea incapaz de comer, pero debe ser considerado este tipo de nutrición cuando los beneficios potenciales de mejora del estado nutricional son mayores que los riesgos de la terapia. Tanto la QT como la RT, alteran de tal forma la mucosa del tubo digestivo, que impiden una correcta alimentación, lo que incide negativamente en el estado nutricional y obligan a instaurar un soporte nutricional, imprescindible para disminuir el catabolismo, mejorar la respuesta inmune, y reducir el dolor, (144). A menudo durante las primeras semanas después del trasplante, los pacientes reciben nutrición parenteral, a fin de garantizar que reciben calorías, proteínas, vitaminas, minerales y líquidos suficiente. La mucositis, como se ha visto anteriormente, puede dificultar la masticación y la deglución (90, 279). Todos estos efectos indeseables del

tratamiento, pueden llegar a ser tan intensos que hagan imposible una ingesta oral suficiente para mantener las necesidades nutricionales, derivándose de ello estados de malnutrición más o menos severa. También se producen alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, de las grasas y de las proteínas, así como alteraciones del gasto energético. La malnutrición en este tipo de pacientes inmunodeprimidos puede causar un sustancial aumento de la morbilidad (170). Por lo que confiar en la ingesta oral, como única fuente de aporte nutricional, se demuestra insuficiente para garantizar el aporte energético que requieren los pacientes, aunque la nutrición enteral, al igual que la dieta oral, también se ha demostrado inadecuada debido a la afectación del tracto gastrointestinal (170).

El período para el inicio del soporte nutricional del paciente, viene determinado por la capacidad de ingesta del enfermo. Hay grupos que plantean el inicio precoz como máximo el día cero de TPH, y otros ponen el límite en el día +3 del TPH, que es el momento en que suele comenzar la máxima afectación debido al trasplante y una disminución notable de la ingesta (282).

La desnutrición es frecuente en pacientes con cáncer, y afecta negativamente a la evolución de la enfermedad. Sin embargo, en el caso concreto de los pacientes oncohematológicos, no está bien establecida su prevalencia. Algunos estudios demuestran un 27% de desnutrición o riesgo nutricional en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) (278).

La desnutrición puede ser causa de un aumento sustancial de morbimortalidad en los pacientes con patología oncohematológica. A ello contribuye la intensidad del tratamiento administrado, que incluye, en algunos casos, procedimientos complejos como el TPH, lo que supone un elevado estrés metabólico. Además, los efectos secundarios de los tratamientos pueden contribuir en mayor o menor medida a la desnutrición del paciente especialmente los relacionados con el tracto gastrointestinal, pudiendo disminuir y/o dificultar la ingesta, digestión y absorción de nutrientes. Además de la terapia antineoplásica, la propia enfermedad de base contribuye al estado de desnutrición calórico-proteico, condicionando el deterioro de la calidad de vida, el incremento de las complicaciones y la disminución de la supervivencia (278).

### **II.D.3 NEUROTOXICIDAD.**

Ciertos quimioterápicos como la vincristina y vinblastina pueden causar neurotoxicidad directa, apareciendo dolores mandibulares de brusca instauración, profundos y palpitantes, en ausencia de patología pulpar (5,12). Asimismo, el dolor pulpar podrá verse simulado, por lo que será importante la exploración oral completa para descartarse procesos pulpares agudos o subagudos, en cuyo caso, la labor del odontólogo debe encaminarse al apoyo psicológico del paciente y al control del dolor. Los síntomas suelen remitir una semana después del cese del tratamiento (12).

Ocasionalmente pueden apreciarse periodos de hipersensibilidad dental varias semanas o meses tras la finalización de la quimioterapia; en este caso la aplicación tópica de flúor o desensibilizantes limitarán la incomodidad (12).

Así mismo, se ha observado que los pacientes que reciben ciclosporina para tratar la EICH, refieren hipersensibilidad térmica, que se suele resolverse por sí sola después de la interrupción o la retirada de la terapia, aunque puede persistir durante varios meses. Como tratamiento paliativo puede aplicarse tópicamente fluoruro o dentífrico desensibilizador (72).

## II.E. Papel del odontólogo en las Neoplasias Hematológicas.

---

## **II.E PAPEL DEL ODONTÓLOGO EN LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS.**

El manejo de las complicaciones orales de la oncoterapia comprende, la identificación de poblaciones de alto riesgo, la educación del paciente, la iniciación de intervenciones antes del tratamiento y el manejo oportuno de las lesiones que aparecen, antes, durante y después de la terapia oncológica. Algunas de las acciones que se pueden llevar a cabo son la reducción de la carga microbiana oral, el tratamiento de infecciones orales o dentales preexistentes, instruir al paciente en una correcta higiene oral, y eliminar posibles causantes de traumas como aristas o prótesis mal ajustadas. Todo ello con el objetivo final de reducir los efectos orales asociados al TPH.

## **II.E.1 ANTES DEL INICIO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.**

En este grupo, es fundamental la eliminación de todos los focos sépticos tanto dentales como periodontales (16, 100, 145, 283). Las exodoncias simples deben realizarse como mínimo unos 15 días antes de la quimiorradioterapia. Si las exodoncias son quirúrgicas se deberían practicar de 4 a 6 semanas antes. Asimismo, deben obturarse las caries y ajustarse las prótesis removibles para eliminar los posibles factores traumáticos. También será imprescindible instruir y motivar al paciente para que realice una cuidadosa higiene de su cavidad bucal que puede complementarse con enjuagues fluorados o antisépticos sin alcohol (100, 145, 283).

Durante este período, deben eliminarse los traumas orales y las infecciones de significación clínica, caries dentales, enfermedad periodontal e infección de la pulpa incluidas (16, 95, 151) Además, debe educarse al paciente respecto de la variedad de complicaciones orales que pueden aparecer durante las fases posteriores y de su manejo. Se deben enseñar en este momento las normas y procedimientos de higiene oral básica (16, 95).

Según estudios científicos recientes, conservar unos dientes y encías saludables influyen en la salud general del individuo. También el estado de salud de la cavidad oral previo a la enfermedad es uno de los principales factores condicionantes del desarrollo del grado de la mucositis, de la duración y de su evolución (100). Por estas razones la cavidad oral debe ser considerada dentro del contexto de todo el cuerpo.

La evaluación del estado oral y la estabilización de la enfermedad oral, antes de la terapia oncológica, son medidas críticas para la atención completa del paciente. Esta atención debe ser tanto preventiva como terapéutica, a fin de reducir al mínimo el riesgo de complicaciones orales y de otras complicaciones sistémicas asociadas. (95).

Los hallazgos en la boca informan al médico sobre las condiciones que puedan afectar la salud general del paciente. Por otra parte, las enfermedades sistémicas y medicamentos pueden causar las enfermedades bucodentales. Por lo tanto, el intercambio de información entre el médico y el dentista es muy importante (183).

Se han realizado estudios que han buscado establecer asociaciones entre las condiciones de salud-enfermedad bucal y factores indirectos que ejercen influencia sobre ellas. Algunos de estos factores son los relacionados con el grado de instrucción, actitudes, conocimientos y prácticas de los individuos. Ravera y col (284) encontraron asociación significativa entre los conocimientos, prácticas y estudios formales de los padres y la salud bucal de escolares entre 6 y 14 años de edad, concluyendo que estas variables se constituyen en un espacio de intervención con impacto potencial para la salud bucal de los niños. Navas y col (111) reportaron asociación estadísticamente significativa entre la caries dental, placa y gingivitis de niños preescolares y las actitudes de sus padres hacia la higiene bucal. Un estudio (285) demostró que el cepillado dental ha reducido el número de lesiones bucales en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer.

Por tanto, conservar unos dientes y encías saludables, así como unos hábitos higiénicos correctos influyen en la salud general del individuo. Por otro lado, el mantener la cavidad bucal en las mejores condiciones de higiene y con la mínima inflamación gingival durante el tratamiento oncológico debería repercutir en una menor presencia de complicaciones mucosas (16, 136, 145). Por esta razón la cavidad oral debe ser considerada dentro del contexto de todo el cuerpo.

Cada vez se conocen y entienden mejor los mecanismos asociados con las complicaciones orales. Desafortunadamente, en estos momentos no hay agentes, ni protocolos de eficacia universal que eviten la toxicidad. Sin embargo, la eliminación de infecciones preexistentes dentales, periapicales, periodontales y de las mucosas; la aplicación de protocolos integrados de higiene oral y la reducción de otros factores que puedan afectar la integridad de la mucosa oral (o sea, trauma, mecanismos químicos, o físico de los tejidos orales), pueden reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones orales en el paciente de cáncer (286).

La participación de un equipo dental experimentado en oncología oral, que sería lo deseable, gracias al examen directo del paciente, puede reducir el riesgo de complicaciones orales. Si esto no es posible, se debe solicitar la interconsulta con un dentista, debiéndose realizar la evaluación lo más precozmente posible y siempre antes de aplicar el tratamiento (151). Este examen, permite que el dentista determine la condición de la cavidad oral antes de la oncoterapia e inicie las intervenciones necesarias para intentar reducir las complicaciones orales durante la terapéutica y después de ésta. Lo ideal es que este examen, se realice por lo menos un mes antes



del inicio del TPH, para permitir la curación adecuada de cualquier procedimiento dental que sea necesario. También se debe iniciar un programa de higiene oral, con revisiones periódicas, asegurándose que el paciente lo siga realizando durante todo el proceso de forma efectiva (95). La buena cooperación entre el odontólogo y el hematólogo, ayuda tanto en la reducción de frecuencia y la gravedad de la mucositis oral, así como en la eliminación de los riesgos de posibles complicaciones del tratamiento odontogénico (20,130).

Lo deseable sería que todo paciente oncológico acudiese a la consulta dental antes de ser sometido al tratamiento por RT, QT o de ambas (27).

Little et al. (287) y Elad et al. (151) indican que el papel del dentista debe contemplar tres momentos diferentes:

1. Evaluación del tratamiento pre-antineoplásico y preparación de los pacientes para el mismo.
2. Directrices y el cuidado de la salud oral durante el tratamiento,
3. Cuidado después del tratamiento.

Los objetivos de la evaluación dental pre-tratamiento antineoplásico son las siguientes (11, 27, 95, 287, 151):

1. Identificar y eliminar las fuentes de infección existente o potencial, sin que esto pueda suponer un retraso en la terapia del cáncer;
2. Educar al paciente (o sus familiares) sobre la importancia de mantener la salud oral en la reducción de los problemas y las molestias orales antes, durante y después del tratamiento del cáncer;
3. Advertir sobre los posibles efectos de la terapia antineoplásica en la cavidad oral, tales como mucositis;
4. Identificar los temas específicos del diagnóstico de cada neoplasia hematológica en los tejidos orales.

En todo caso, independientemente del momento en que llegue el paciente, el paso inicial consiste en hacer una historia clínica detallada en la que se deben constatar todos los datos de la terapéutica antineoplásica y para ello es relevante una estrecha comunicación del odontólogo con el médico oncólogo (57, 62). El protocolo de actuación antes, durante y después de la radioterapia y quimioterapia está descrito de la siguiente forma (57, 62):

Antes del tratamiento oncológico:

- Historia clínica minuciosa.
- Exploración oral.
- Radiografías (panorámicas, periapicales, aleta de mordida) .
- Sialometría cuantitativa · Instrucción personal en higiene oral .
- Flúor tópico.
- Tartrectomía general.
- Explorar y tratar las lesiones inflamatorias crónicas de los maxilares.
- Eliminar prótesis traumáticas.
- Extracción de dientes irreparables (caries, enfermedad periodontal).
- Las exodoncias deben ser realizadas al menos con dos semanas de antelación.
- Tomar impresiones y dejar preparados modelos dentarios.

En la mayoría de hospitales oncológicos, suele recomendarse al paciente una visita al odontoestomatólogo antes de iniciar la quimiorradioterapia. Pero en muchos casos, la premura por empezar el tratamiento de la enfermedad de base, comporta que no sea posible realizar correctamente o con suficiente tiempo algunas actuaciones odontológicas (145).

Márquez y Walter, refieren que el paciente con cáncer puede ser una síntesis de la patología humana debido a los compromisos sistémicos presentes, por lo que la enfermedad bucal existente antes de la terapéutica contra el cáncer, puede exacerbarse ante un estado de mielosupresión (186).

El problema que se plantea en estos casos, es determinar qué dientes son candidatos a extracción antes del trasplante y cuales no. Se debe valorar cuidadosamente cada diente, ya que un tratamiento demasiado conservador, puede implicar una mayor posibilidad de septicemia durante el trasplante. Por otra parte, la realización de excesivas exodoncias, puede implicar un compromiso en la nutrición durante y tras el trasplante, ya que la reposición de los dientes perdidos, está también limitada en estos pacientes (104).

Según Sonis y cols. (288) los dientes cariados deben ser restaurados cuando no hay riesgo de afectación pulpar; si existe este riesgo, deben ser eliminados o tratados endodónticamente. También afirman que cualquier diente con el pronóstico

cuestionable debe eliminarse, así como los dientes con afectación periodontal y terceros molares parcialmente erupcionados que pueden resultar ser los focos de pericoronaritis.

En cuanto a las medidas higiénicas recomendadas, antes y durante la etapa de acondicionamiento, existen dos actitudes en los centros oncológicos: la primera es partidaria de evitar cualquier manipulación de los tejidos periodontales incluida la higiene personal, y la segunda mantiene que es necesaria una revisión bucodental completa, incluyendo los tejidos periodontales, con tartrectomía, RAR y medidas específicas de higiene bucodental (207). Los datos del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (289) indican que algunos centros de cáncer fomentan el cepillado y el hilo dental, mientras que otros abogan por la interrupción de cepillado y uso de hilo dental cuando los componentes sanguíneos tienen una caída por debajo de los límites especificados (por ejemplo, plaquetas  $<30.000$  células /  $\text{mm}^3$ ). Sin embargo, según el propio instituto, no existe evidencia en la literatura sobre el mejor enfoque. Los centros que prestan estrategia argumentan que los beneficios del correcto cepillado y uso de hilo dental son mayores que los riesgos, ya que la interrupción de la rutina de higiene oral aumenta el riesgo de infección, y esto podría fomentar el sangrado, así como aumentar el riesgo de infección local y sistémica.

Después del tratamiento de las necesidades agudas, se pueden realizar otros procedimientos como el pulido de las restauraciones, o la reconstrucción de las fracturas de los dientes, además de la evaluación y ajuste de las prótesis dentales. Los procedimientos cruentos como el raspado y alisado radicular deben realizarse para prevenir las infecciones periodontales. También la mejora de la instrucción de higiene oral y el uso de enjuague bucal con fluoruro para la prevención de la caries dental (27, 151).

Es importante que el dentista es consciente de los signos y síntomas de la enfermedad periodontal, ya que estos pueden ser sutiles cuando el paciente está inmunodeprimido (27).

## II.E.2 DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

Durante el tiempo en el que el paciente es sometido al tratamiento oncológico juega un papel muy importante la prevención y el control del estado bucodentario. Se recomienda durante esta fase evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad oral, mantener una buena higiene bucal, evitar una dieta cariogénica, el uso de colutorios antisépticos así como fluorizaciones, y medidas para el alivio de la mucositis y la xerostomía (57, 62):

En este período, el paciente suele presentar ya algunas manifestaciones orales, principalmente en forma de mucositis. En función de la gravedad de las mismas, existen diversos protocolos que incluyen diferentes fármacos y soluciones antisépticas y anestésicas. Estas soluciones son utilizadas como agentes preventivos y/o terapéuticos en la mayoría de hospitales oncológicos a pesar de que la literatura no las recomienda de forma generalizada (145).

Entre estos protocolos, destacan, uno recomendado por especialistas en farmacología hospitalaria (18) y el de Levy-Polack (290), ambos de características bastante similares. Consisten fundamentalmente en la eliminación de restos alimentarios y de la placa bacteriana usando suero salino/ solución bicarbonatada, enjuagues con clorhexidina al 0,12%, aplicación tópica de povidona yodada y enjuagues con nistatina cada 8 horas (145).

También es importante mantener una buena hidratación de la mucosa oral mediante una ingesta hídrica adecuada y de los labios con soluciones a base de carboximetilcelulosa. No se recomienda la vaselina por su efecto de sequedad posterior. Las prótesis removibles deben mantenerse fuera de la boca, ya que pueden aumentar el trauma sobre los tejidos y favorecer la colonización microbiana (16, 145) y están totalmente prohibidos los colutorios con excipiente alcohólico (145).

La higiene oral debe llevarse a cabo mediante cepillado dental y/o enjuagues 3 veces/día tras las comidas principales. Siempre que sea posible, el cepillado será prioritario, excepto en los pacientes que presenten parámetros hematológicos alterados (habitualmente leucocitos  $<500/\text{mm}^3$ , plaquetas  $<50.000/\text{mm}^3$ ) o bien no puedan cepillar por la gravedad de la afectación mucosa. En estos casos, pueden realizar enjuagues con solución salina al 0,9% de cloruro sódico o con solución de bicarbonato al 5% para eliminar detritus (145).

Si es necesario practicar alguna intervención odontológica cruenta durante la quimioterapia, debe tenerse en cuenta el estado general y hematológico del paciente y contactar con el oncólogo responsable. Si ésta es imprescindible, se recomienda realizarla en medio hospitalario. Cuando las plaquetas son inferiores a 50.000-80.000/mm<sup>3</sup> debe practicarse previamente una transfusión y siempre realizarse en ambiente estéril. Si el paciente se ha recuperado de la neutropenia y su coagulación está dentro de valores normales, puede realizarse en consulta, siendo el máximo de conservadores posible. Para controlar el sangrado, se aplicarán gasas empapadas en ácido tranexámico haciendo compresión durante unos minutos. (145).

Los síndromes hemorrágicos que incluyen petequias, equimosis, hematomas, y hemorragias pueden deberse al efecto trombopénico de las drogas sobre la médula ósea, ó a defectos cualitativos de las plaquetas u otros componentes del sistema de coagulación (23, 119). Es decir, las hemorragias pueden ocurrir por la trombocitopenia o la coagulopatía inducidas por la quimioterapia, pudiendo observarse sangrado espontáneo cuando las plaquetas son < 30.000 Ud/ $\mu$ l en presencia de gingivitis o periodontitis preexistente (12), y < 10.000 u/  $\mu$ l aunque no exista inflamación previa de las encías (16). Incluso la función masticatoria normal o la higiene oral habitual pueden, provocar sangrado en trombocitopenias graves, por lo que habrá que avisar al paciente y a su familia. Por otro lado, no se recomienda la interrupción de la higiene oral, pues aumentará el riesgo de infección oral y sistémica por el acumulo de placa bacteriana y, asimismo, más sangrado (12).

Durante el periodo de la terapia antileucémica, el odontólogo debe actuar para el mantenimiento y la consolidación de todas las medidas preventivas precedentemente adoptadas, ayudando al paciente e instruyendo a los familiares para que colaboren activamente en la motivación diaria de la higiene oral, con el fin de proporcionar alivio y erradicación de los síntomas, contribuyendo así, en gran parte a la mejora de la calidad de vida del enfermo (57). Además, para los pacientes sometidos a TPH, el odontólogo se convierte en profesional de referencia en el diagnóstico de complicaciones orales, como por ejemplo la EICH (34).

En los pacientes de alto riesgo (activos o bajo la supresión de la médula ósea de leucemia) la intervención dental estará limitada a la atención de emergencia. Sin embargo, la higiene oral debe ser mantenida por el uso de enjuagues bucales y soluciones antimicrobianas y antisépticas suaves, con el fin de promover la curación de la úlcera y minimizar las complicaciones de la infección. Cuando hay evidencia

de infección oral, los pacientes de alto riesgo deben recibir antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa (27). En los pacientes con riesgo moderado (fase de mantenimiento), el pico mielosupresión es más evidente, por lo general después de 14 días de la administración del fármaco, y en este momento, cuando el tratamiento dental debe evitarse; anteriormente o 21 días después del inicio de la quimioterapia el tratamiento puede llevarse a cabo; Sin embargo, el médico debe ser consultado (27).

Koulocheris y cols. (291), citando a otros autores, afirman que en los procedimientos quirúrgicos orales durante la quimioterapia, la relación beneficio / riesgo para el paciente debe ser considerado, así como las consecuencias de los ciclos de quimioterapia; Por lo tanto, estos procedimientos deben ser planificados y acordados a nivel interdisciplinario.

### II.E.3 DESPUÉS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

Tras la finalización del tratamiento oncológico, no debe olvidarse el cuidado y mantenimiento de la cavidad bucal ya que determinados efectos secundarios se manifiestan más tardíamente. En los pacientes irradiados por neoplasias de cabeza y cuello, la intensa sequedad bucal remanente y muchas veces definitiva, aumenta el riesgo de caries sobre todo cervicales y radiculares, dificulta el ajuste de las prótesis y puede ser una de las causas de necrosis en tejidos blandos. Asimismo la xerostomía convierte a la mucosa oral en más susceptible a irritaciones traumáticas e infecciones (145).

Para el tratamiento de las caries, aparte de las obturaciones y la correcta higiene oral, es conveniente realizar fluorizaciones en consulta con flúor al 1,23% en cubetas, o en el domicilio (flúor al 0,2% semanal o bien al 0,05% diario) durante varios meses. En ocasiones se pueden aplicar trimestralmente cubetas de gel de clorhexidina al 0,2%. También se recomienda una dieta baja en hidratos de carbono y en alimentos ácidos, picantes o ásperos (145).

Si se presenta trismus debido a fibrosis de los músculos masticatorios tras la irradiación, puede realizarse mecanoterapia o cinesioterapia (6,39) (145).

No se recomienda realizar ninguna intervención odontológica agresiva (exodoncias fundamentalmente) hasta pasados 6 meses de finalizar la quimioterapia o 1 año de la radioterapia para evitar el riesgo de osteonecrosis (57, 145), aunque algunos autores consideran que su riesgo continúa indefinidamente (292). La osteonecrosis inducida por quimioterapia, si bien es relativamente poco frecuente, se asocia principalmente a la terapia de neoplasias hematológicas malignas, especialmente linfomas (293).

Aunque el manejo de las complicaciones orales secundarias al tratamiento oncológico es objetivo prioritario de numerosos estudios, no existen trabajos amplios en los que se valore la eficacia de los diversos protocolos bucodentales preventivos y/o de tratamiento. Las normas mencionadas en este trabajo sólo son una aproximación al problema y creemos necesaria la elaboración de esquemas de actuación que orienten al profesional antes, durante y después del tratamiento antineoplásico de una forma estandarizada.

Es importante que poco a poco el odontoestomatólogo se implique y participe en el equipo oncológico interdisciplinar y que esté en permanente contacto con la Unidad de Oncología donde se trata al paciente, con la finalidad de prevenir y tratar las complicaciones bucales y mejorar la calidad de vida del paciente sometido a oncoterapia.

Se recomiendan revisiones cada mes en el primer semestre, cada tres meses el primer año y cada seis meses hasta cumplir los tres años (57, 62).

El papel del odontólogo es entonces muy importante, como profesional en colaboración con los hematólogos, durante todas las fases de la enfermedad: diagnóstico, terapia del TPH, y en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes (34, 151).

La inserción de la odontología en el contexto multidisciplinar de hematología-oncología es una parte importante del éxito del tratamiento del cáncer. Las complicaciones orales pueden comprometer los protocolos de quimioterapia, por lo que a veces es necesario disminuir la dosis administrada, el cambio en el protocolo de tratamiento, o incluso la interrupción del tratamiento antineoplásico, afectando directamente la supervivencia del paciente (27, 90).



## III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

---

**III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.**

Son justamente las premisas mencionadas y la falta de trabajos en relación a este tema, lo que nos ha llevado a realizar un estudio clínico de mucositis oral y evaluar su asociación con el estado buco-dental.

---

### III.A. Objetivos Generales

**III.A OBJETIVOS.**

- Valorar los requerimientos asistenciales bucodentarios de los pacientes sometidos a TPH para, posteriormente, confeccionar un protocolo de atención odontoestomatológica.

En particular:

- Conocer la influencia los factores orales previos sobre la sintomatología estomatognática durante la fase de aislamiento en el TPH.
- Estudiar si el estado de salud oral, previo al trasplante, puede influir en el grado y la duración de la mucositis durante el mismo, y examinar las posibles contribuciones de la microflora oral en el desarrollo de la mucositis e identificar vías terapéuticas para su manejo.
- Evaluar la eficacia de la clorhexidina como antiséptico, en distintas formulaciones y métodos de aplicación, sobre los S. Mutans y los Lactobacillus, y otras variables que afectan a este tipo de pacientes durante el periodo de aislamiento como son el dolor, el uso de analgésicos, la alimentación, la neutropenia y la aparición de mucositis.
- Investigar la posible existencia de interrelaciones, asociaciones o correlaciones entre las distintas variables y comparar estos resultados, con los obtenidos por otros autores, mediante la revisión de la literatura.
- Establecer las estrategias sanitarias necesarias para prevenir y tratar posibles complicaciones en estos pacientes, antes, durante y después del TPH.

## IV. MATERIAL Y MÉTODO.

---

---

## IV.A. Material.

## IV. MATERIAL Y MÉTODO.

### IV.A MATERIAL.

#### IV.A.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El estudio se ha llevado a cabo sobre 73 pacientes que iban a ser sometidos a TPH. Todos estos enfermos, fueron remitidos a la Unidad Docente de Pacientes Especiales de la Clínica Odontológica Universitaria mediante interconsulta, desde el Servicio de Oncohematología del Hospital “Morales Meseguer”. El Servicio de Oncohematología, recibe a enfermos de la Región de Murcia que van a ser sometidos a un TPH. Además, es centro de referencia para pacientes de otras áreas como Alicante o Albacete. El motivo de dicha interconsulta era la evaluación del estado de salud bucodental de los pacientes, previo a ser sometidos al TPH, habiendo recibido la mayoría de ellos, en el momento de la visita, el tratamiento coadyuvante (QT +/- RT).

El estudio fue dividido en dos grupos, en un primer grupo, estaba compuesto por 28 pacientes y el segundo grupo por 45 pacientes.

##### IV.A.1.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes diagnosticados de neoplasias hematológicas (Leucemia, Linfoma o Mieloma), que iban a ser sometidos a TPH en el Hospital Morales Meseguer, en cualquiera de sus modalidades.
- Presencia de piezas dentales
- Pacientes voluntarios, de ambos sexos.
- Consentimiento informado escrito antes de iniciar su participación en el estudio.

**IV.A.1.2 Criterios de exclusión.**

- Historia previa de hipersensibilidad o alergia específica, ya sea por aplicación tópica en cavidad bucal o por ingesta, a cualquiera de los componentes de los productos utilizados en el estudio.
- No ser sometido finalmente al TPH.
- No firmar el consentimiento informado facilitado al inicio del estudio.



#### IV.A.2 MUESTRA DEL ESTUDIO.

El estudio se diseñó para una muestra de 90 pacientes, 36 para el grupo I (12 Leucemia, 12 Linfomas y 12 Mielomas) y 54 para el grupo II (30 Leucemias, 12 Linfomas y 12 Mielomas) (Fig. X). Sin embargo, tras haber sido randomizada la asignación de los grupos, por diversas circunstancias hubo enfermos que no han finalizado el estudio, por lo que no están balanceados todos los grupos, aunque hay suficiente muestra para que las conclusiones obtenidas puedan tener validez. La muestra empleada para la realización del estudio en su primer grupo fue de 28 pacientes diagnosticados de leucemia (8), mieloma (12) y linfoma (8) y que fueron remitidos por el Servicio de oncología del Hospital Morales Meseguer a la Unidad Docente de Pacientes Especiales desde el año 2004 a 2006. Posteriormente, el segundo grupo del estudio estuvo compuesto por 45 pacientes diagnosticados de Leucemia (25), Mieloma (9) y Linfoma (11), remitidos igualmente por el Servicio de Oncología del Hospital Morales Meseguer a la Unidad Docente de Pacientes Especiales desde el año 2007 a 2009, previo a la realización del TPH en cualquiera de sus modalidades (Figura X y X)

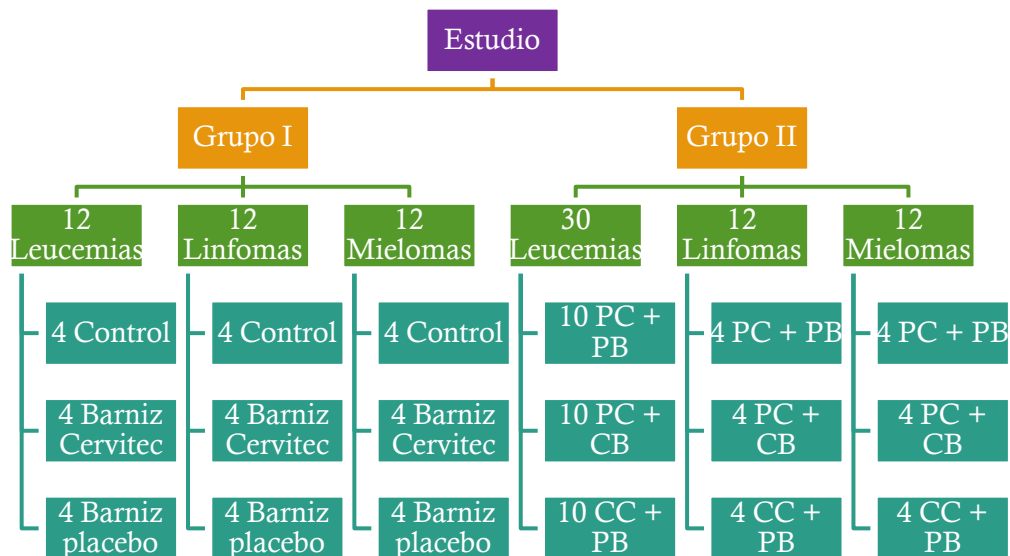


Tabla 12: Diseño de la distribución de la muestra y del tratamiento al inicio del estudio (PC: Placebo colutorio; PB: Placebo barniz; CC: Colutorio clorhexidina; CB: Colutorio Barniz).

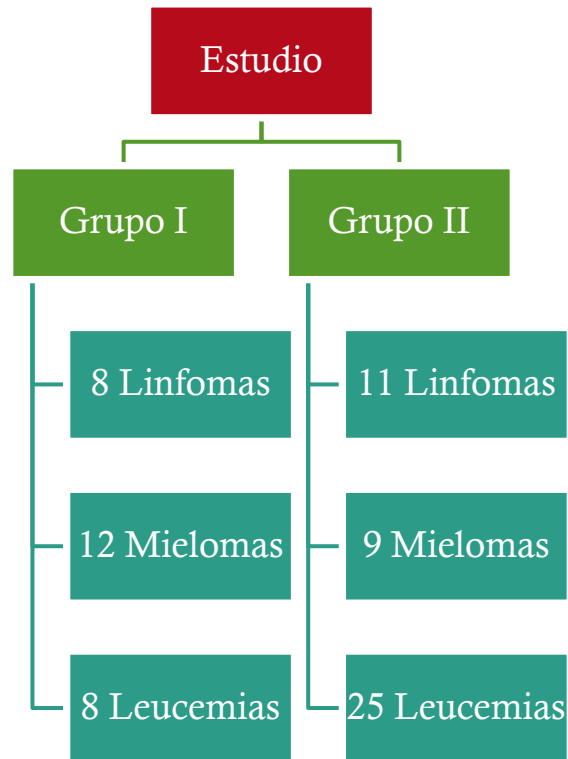


Figura 13. Entidades clínicas estudiadas agrupadas por neoplasias hematológicas genéricas, y tamaño de la muestra.

La exploración oral se ha realizado en un gabinete de la Clínica Odontológica Universitaria, bien cuando el paciente estaba ingresado en el hospital, o bien mediante cita previa, si el enfermo no estaba hospitalizado en ese momento. Casi todos los individuos fueron explorados como mínimo unos 15 días antes de ser intervenidos.

Todas las exploraciones y la recogida de información han sido llevadas a cabo en jornadas matinales, dos veces por semana (martes y jueves), entre las 10 y las 14 horas.

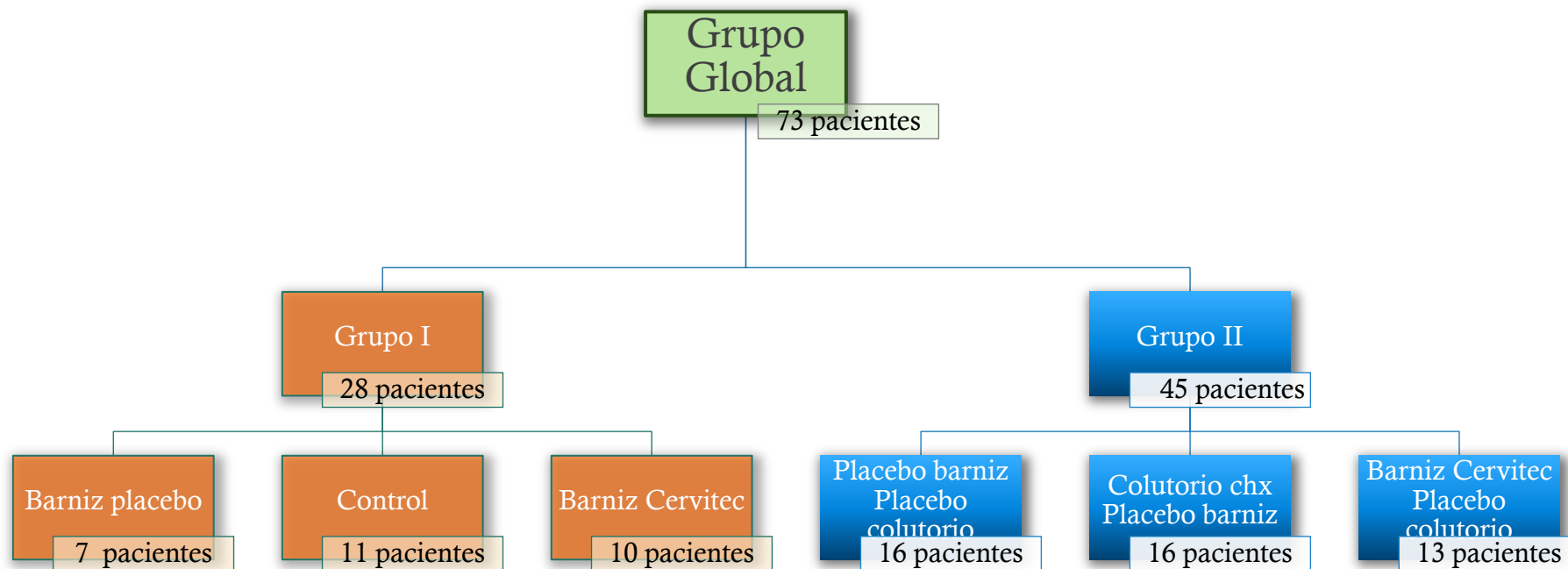


Fig.14: Distribución de muestra del estudio en cada grupo y tratamientos aplicados en cada grupo.

### IV.A.3 MARCO DE ESTUDIO.

El marco para el desarrollo de nuestro estudio fue la U. Docente de Pacientes Especiales, de la Clínica Odontológica Universitaria de la Universidad de Murcia, con la colaboración del Servicio de Oncología y Hematología del H. Morales Meseguer.

#### IV.A.3.1 Parámetros estudiados.

Los parámetros estudiados para ambos grupos del estudio fueron:

Parámetro/Variable	Día
Datos personales	1ª visita
Historia Médica	1ª visita
Exploración radiográfica	1ª visita
Caries	1ª visita
Ausencias	1ª visita
Obturaciones	1ª visita
CAOD	1ª visita
CAOm	1ª visita
CAOs	1ª visita
I. restauración	1ª visita
Lesiones Orales	1ª visita
I. Placa	1ª visita
TSG I	1ª visita
pH	1ª visita
TSG II	1ª visita
Cultivos LB / SM	-7, 0, +7, +14, +21
CPTIN	1ª visita
Necesidad de tratamiento por pieza	1ª visita

Tabla 13. Variables comunes a ambos grupos del estudio.

<b>Parámetro/Variable</b>	<b>Día</b>
<b>Neutrófilos</b>	-7, 0, +7, +14, +21
<b>Mucositis OMS</b>	-7, 0, +7, +14, +21
<b>Mucositis NCI</b>	-7, 0, +7, +14, +21
<b>Alimentación</b>	-7, 0, +7, +14, +21
<b>Analgésicos</b>	-7, 0, +7, +14, +21
<b>Dolor* (cuaderno)</b>	Todos los días del aislamiento

Tabla 14. Variables específicas del grupo II del estudio.

\*El registro del dolor era recogido todos los días desde el día -7 hasta la salida del paciente de la zona de aislamiento.

#### IV.A.4 EXPLORACIÓN CLÍNICA. PRIMERA VISITA.

La exploración oral ha sido realizada en las instalaciones que la Facultad de Odontología tiene en el Hospital “Morales Meseguer”. Se ha utilizado un gabinete dental reservado para la Unidad Docente de Pacientes Especiales. Dichos pacientes eran citados, en la gran mayoría de los casos unos 15 días antes del trasplante. El gabinete contenía un sillón, marca Fedesa® modelo MID WAY-LUX, con lámpara de luz modelo TS 2000, también de Fedesa® y jeringa de aire (Figura 15). Además, la sala estaba equipada con un taburete, una mesa con cajones para guardar y disponer el material de exploración, un negatoscopio y un mueble con lavabo y con todo lo necesario para el aseo de las manos y el instrumental (jabón bactericida, papel secamanos y cepillos).



Fig. 15: Sillón empleado para la exploración de los pacientes en la primera visita

La historia clínica (Anexo VIII.1) fue diseñada por la propia Unidad de Pacientes Especiales, teniendo en cuenta las necesidades del estudio. Dicha historia consta de:

- Datos de filiación: entre ellos se incluyen nombre y apellidos del paciente, dirección y teléfono, edad, sexo y estado civil.
- Antecedentes médicos (facilitados por el Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Morales Meseguer).
- Anamnesis y estado actual.
- Exploración de mucosas. El catálogo de lesiones utilizado se muestra en la tabla 15.
- Odontograma completo con índices de caries (CAO, CAOm, CAOs, IR).
- Estado protético y ortodóncico.
- Historia periodontal: se registraban, índices de placa, cálculo, sangrado y CPTIN.
- Pruebas complementarias: fotos...
- Otros datos o antecedentes médicos de interés.
- Pruebas de secreción salival global, tanto de saliva basal (TSG I), como de estimulada (TSG II). Para valorar la cantidad de saliva del paciente se ha utilizado el TSG (test de saliva global). Este procedimiento utiliza una tira de papel Whatman codificada en milímetros, 1 cm de ancho por 17 cms de largo introducida en una bolsa de polietileno de baja densidad de 21 cms de longitud por 5 cms de ancho, debajo de la lengua del paciente. Para la estimulación de la secreción salival se han utilizado tabletas de parafina (Figura 16).
- Medición y registro del pH mediante papel tornasol.
- Índice de placa. Para el Índice de placa se usaron además tabletas reveladoras de placa PlacControl® (Dentaid) (Figura 16).

Lesiones Orales		
Depapilación lingual	Línea alba/morsicatio	Parálisis facial
Tumor maligno	Eich (enfermedad injerto contra hospedador)	Úlcera neutropénica
Liquen plano	Gingivitis por placa bacteriana	Síndrome de sjögren
Úlcera	Lengua saburral/vellosa	Lengua geográfica
Guna	Equímosis/petequias	Queilitis
Candidiasis	Angiomas/telangiectasias	Torus mandibular
Absceso	Hiperplasia fibrosa	Leucoplasia
Pericoronaritis	Adenopatía (cabeza y cuello)	
Atrofia	Pigmentación melanocítica	

Tabla 15. Catálogo de lesiones registradas en el estudio.



Figura 16. Papel milimetrado Watman en bolsa de polietileno, parafina, pastillas reveladoras de placa (Plac Control®), y tiras para medición del pH (papel tornasol).



El kit de exploración estaba compuesto por (Figura 17):

- Dos espejos planos de exploración con mango de acero inoxidable marca Roeko®.
- Pinzas 2885 Martin®.
- Sonda exploratoria de caries 17-22 de Hu-Friedy®.
- Sonda de exploración periodontal PCP 11 5B de Hu-Friedy®.

En cuanto al material desechable necesario para la realización de la exploración se incluyeron guantes de látex para examen, mascarillas, servilletas, vasos de un sólo uso, rollos de papel secante, gasas, algodón, así como solución y cubetas desinfectantes marca Instrunet® de la casa Inibsa (Fig. 18) Todo el material de exploración no desechable, era lavado, secado e introducido en bolsas que posteriormente eran esterilizadas en la Clínica Odontológica mediante un autoclave de marca Satelec®, modelo Vela 170 Pulse (Figura 19).



Fig. 17. Kit de exploración y material desechable (guantes, mascarilla, eyector, vaso, babero)



Figura 18 Material de desinfección. Cubeta para fresas, cubeta para instrumental no desechable, spray y toallitas desinfectantes.



Figura 19: Autoclave.

La cámara fotográfica utilizada fue una Yashica Reflex modelo FX-3 con objetivo macro, Yashica® de 100mm y tres anillos de expansión, a la que se le añadió un flash anular. Para la realización de las fotografías se usaron espejos intraorales para fotografía de distintos tamaños y formas, así como separadores de labio tamaño infantil y adulto.

Se les facilitaba a los pacientes un consentimiento informado (Anexo VIII.2), así como la información relativa al estudio, adecuada a su comprensión y completa respecto a la naturaleza, propósito y posibles riesgos y beneficios del mismo. Del mismo modo, se notificaba a los pacientes su derecho a retirarse del estudio en cualquier momento y sin perjuicio de su posterior asistencia. Dicho consentimiento era obtenido por escrito previo a la inclusión del paciente en el estudio.

Los datos sobre los sujetos recogidos en el curso del estudio eran documentados de manera anónima. Tanto en los cuadernos de recogida de datos, como en la base de datos, empleada para el estudio, los pacientes eran identificados por sus iniciales, fecha de nacimiento y sexo.

La exploración radiográfica llevada a cabo a los enfermos consistía principalmente en una radiografía panorámica de boca (OPG). Éstas se realizaban en las mismas instalaciones de la Facultad de Odontología, antes de comenzar la exploración bucodental. El aparato usado fue el modelo PM 2002 CC Proline de la marca Plamenca®. La diferencia de potencial empleada varió para cada paciente según su edad, sexo y complejión (Figura 20).



Figura 20. Ortopantomógrafo.

Los requisitos exigidos al material radiográfico eran:

- Captar todos los detalles que iban a ser motivo de estudio.
- Presentar una calidad de imagen suficiente para visualizar claramente todas las estructuras.

Las placas para la OPG utilizadas eran de 15 x 30 cm de Kodak, al igual que las placas de radiografías periapicales. La reveladora era del modelo XR 24 Pro de la casa Dürr Dental. El revelado se ha realizado en un cuarto oscuro, usando una reveladora DÜRR® (XR24) automática de revelado y secado. La temperatura de los

líquidos, tanto del revelador como del fijador, era de 28° C y el rendimiento del secado del 20%. El tiempo de paso de las radiografías era de 4 minutos (Figura 21).



Figura 21: Reveladora DÜRR.

Para el estudio y valoración de las placas radiográficas se ha utilizado un negoscopio marca Electro-Medicina JR® con ajuste de gama de grises, de forma que se pudiese obtener la mayor cantidad y calidad de información posible. Para apreciar ciertos detalles se utilizó una lupa. Si aún así, existía algún parámetro de interpretación dudosa, éste no fue considerado en el estudio realizado.

#### **IV.A.5 EXPLORACIÓN CLÍNICA EN PERIODO DE AISLAMIENTO.**

Siete días antes del trasplante el paciente era ingresado en la zona de aislamiento, o burbuja, de la Unidad de Trasplantes del Hospital Morales Meseguer, en esta zona, la visita al paciente debía seguir las normas de higiene y seguridad de esta Unidad, mediante el lavado de manos, uso de guantes, mascarilla, así como calzas y batas estériles. Una vez provistos de la indumentaria exigida y cumplida las normas de higiene, se le realizaba una exploración oral con un kit compuesto por dos espejos planos de exploración con mango de acero inoxidable marca Roeko®, y con la ayuda de una linterna de bolsillo. Y se consultaba en la historia clínica del paciente, registrando los datos pertinentes en un cuaderno de recogida de datos.

#### IV.A.6 APLICACIÓN PRODUCTOS DEL ESTUDIO.

En el grupo I del estudio se utilizaron dos barnices:

- Barniz de Cervitec® (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein) que contiene dos antimicrobianos: clorhexidina 1% y timol 1%, un polímero: polivinilbutilol 10% y un solvente: etanol-etilacetato 88% (Fig. 22).
- Barniz de placebo: con las mismas características organolépticas para los cinco sentidos, que el barniz del tratamiento, contiene únicamente los excipientes del Cervitec® (Ivoclar-Vivadent) (polivinilbutilol, etanol y acetato de etilo) sin presentar el principio activo y preparado por la casa comercial (Fig. 22).

Ambos barnices se dispusieron en unos recipientes, de color ámbar, que contenían 1.5 ml de un líquido transparente, codificados con una letra y preparadas por una persona ajena al operador, junto un sobre lacrado, con las claves para la interpretación de los resultados, todo ello de acuerdo con los protocolos del ensayo clínico.



Fig. 22. Recipientes para el barniz Cervitec y barniz placebo.

El material utilizado para la aplicación de barnices estaba compuesto por:

- Gasas estériles y rollos de algodón, ambos desechables, para el aislamiento relativo.
- Pinzas para algodón sin cierre tipo Meriam Martin 728 ®.
- Mangos esterilizables y pinceles desechables para la aplicación de los barnices.

En el grupo II del estudio se utilizaron para la exploración y la aplicación del barniz los mismos materiales que en la grupo I, así como:

- Colutorio de clorhexidina.
- Colutorio placebo compuesto por: cloruro sódico al 9% (9 gr), bicarbonato sódico al 5 % (50 gr), y saborizante de menta- piperita 20 gotas.

Ambos productos eran facilitados a los pacientes en una botella negra de un litro de capacidad, debidamente codificada, junto a un vaso dosificador.

#### IV.A.7 RECOGIDA Y TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE CULTIVO .

La recogida de muestras de saliva para la realización de los cultivos se realizaba mediante vasos estériles. Posteriormente se utilizaba una pipeta de plástico que proporcionaba el kit de CRT- bacteria para distribuir la muestra de saliva del paciente sobre el medio de cultivo utilizado que era el CRT- bacteria compuesto por dos medios de cultivo: el agar Mitis-Salivarius azul con bacitracina sirve para el registro de los Streptococcus mutans; el medio de cultivo claro, el agar de Rogosa, sirve para la evaluación de los Lactobacilos. Los agares llevan unas láminas que los protegen de la contaminación y evitan que se deshidraten. La profunda fosa de los soportes impide que los medios de cultivo se escurran. Dicho sistema está compuesto además por una pastilla de  $\text{NaHCO}_3$ , que se pone en el fondo del recipiente de la prueba, libera  $\text{CO}_2$  en contacto con la humedad, lo cual crea una atmósfera favorable para el crecimiento de las bacterias, posteriormente se introduce el medio de cultivo en la incubadora CRT/Vivadent, a  $37^\circ\text{C}$ , (Fig. 23) durante dos días, pasado este tiempo y con ayuda de una hoja modelo se evaluaba el crecimiento de bacterias, en ocasiones ayudados por una lupa.



Fig. 23. Incubadora CRT/Vivadent.



Los soportes del agar se desechan, a recipientes para muestras biológicas, tras humedecerlos con un desinfectante marca Instrunet® de la casa Inibsa.

#### IV.A.8 REGISTRO DOLOR.

Durante la Fase II del estudio, al inicio de su ingreso en la zona de aislamiento de les proporcionaba a los pacientes un cuadernillo donde podía registrar el dolor en la boca que padecían en los distintos momentos del día, mediante una escala analógica visual (EAV) (Fig. 24).

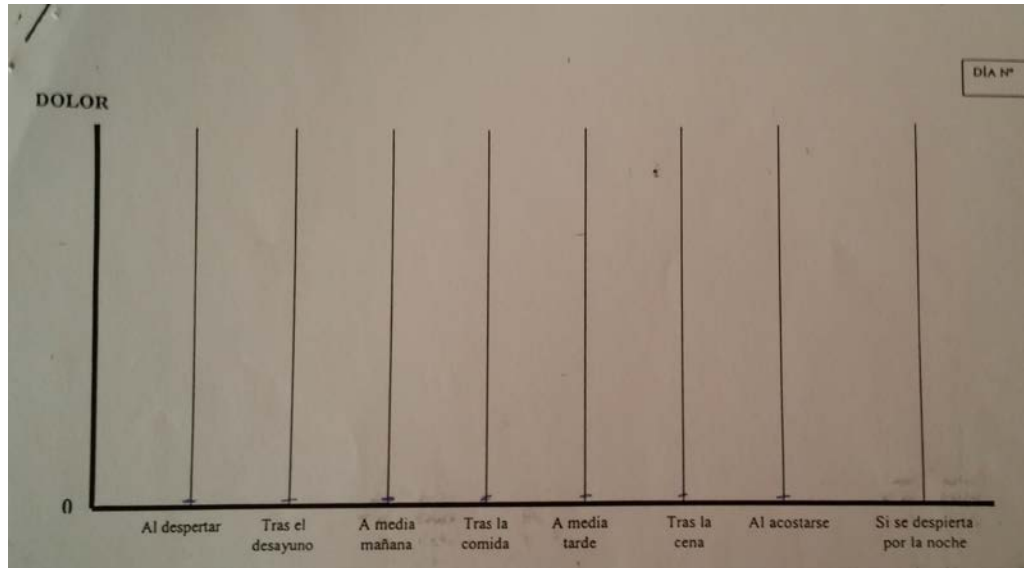


Fig. 24: Escala Analógica Visual empleada para la medición del dolor.

### IV.A.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico ha sido realizado por la Unidad Docente de Bioestadística de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia. Para dicho análisis se ha utilizado el programa de estadística S.P.S.S. (Statistical Package for the Social Sciences), versión 15.0 para Windows.

Se han realizado varios tipos de estudios de las diferentes variables:

#### A. Estudio Descriptivo.

Se han analizado dos tipos de variables:

1- Variables Cualitativas.

2- Variables Cuantitativas.

Para el estudio de las Variables Cualitativas se ha utilizado el análisis de frecuencias valorando la frecuencia, el porcentaje, el porcentaje válido y el porcentaje acumulado.

Para el estudio de las Variables Cuantitativas se ha utilizado el método de medidas de centralización y dispersión de valores de la muestra: la Media, la Desviación Típica y los Valores Mínimos y Máximos.

#### B. Estudio Analítico.

- La relación entre variables cuantitativas se ha estudiado mediante análisis de regresión y correlación lineales, simples y múltiple.

- La relación entre variables cuantitativas y cualitativas se ha realizado mediante el test “t” de Student, cuando se trataba de confrontar dos medias; mientras que cuando se trató de más de dos medias se utilizó el análisis de varianza (Anova).

Para valorar si existía homogeneidad de las varianzas se ha usado el test de Levene, cuando las varianzas eran distintas se ha utilizado el Test de Welch y Test de Brown-Forsythe que son pruebas para comprobar la robustez de las medias. Las comparaciones múltiples se han realizado mediante la prueba de Diferencia Mínima

Significativa (DMS) y la corrección de Bonferroni.

- Para las pruebas de relación entre variables cualitativas, se han empleado tablas de contingencia y la aplicación del test de chi-cuadrado de Pearson. El posterior análisis de residuos determinó el sentido de la dependencia.

En todos los casos, se ha considerado una diferencia entre grupos o una relación entre variables como estadísticamente significativa cuando el nivel de significación obtenido era menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ).

---

## IV.B. Método.

## **IV.B MÉTODO.**

### **IV.B.1 TRÁMITES ADMINISTRATIVOS PREVIOS.**

Para poder llevar a cabo este estudio ha sido necesaria la realización de una serie de trámites administrativos, que a continuación se detallan por orden cronológico:

- Entrevista con miembros del Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Morales Meseguer, y con el responsable de la Unidad de Trasplantes de Médula Ósea del mismo hospital para recibir su autorización.

- Exposición oral informativa a los trabajadores de la Unidad de Trasplantes de Médula Ósea, con información relativa al estudio y a la importancia de las lesiones bucodentales en este tipo de pacientes.

### **IV.B.2 RECOGIDA DE DATOS Y APLICACIÓN DE PRODUCTOS.**

#### **IV.B.2.1 Tipo de estudio.**

Se trata de un estudio clínico, a doble ciego, longitudinal, randomizado y cruzado.

Los datos referentes a la filiación, estado médico, enfermedad padecida por el paciente, tipo de trasplante al que iba a ser sometido, y tratamiento recibido, se obtuvieron de las historias aportadas por el Servicio de Oncología y Hematología del Hospital Morales Meseguer, la recogida de dicha información era previa al comienzo de la exploración y de la aplicación de productos.

Los parámetros bucodentales del estudio se han obtenido de las exploraciones clínicas (antes y durante el TPH). La aplicación de barnices y las exploraciones periódicas durante el curso del trasplante fueron realizadas en la propia habitación del paciente, situada en la zona de aislamiento o “burbuja” de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea del mismo hospital y llevadas a cabo por una sola

persona, el doctorando, debido a las importantes medidas de aislamiento en esta zona. El examinador fue calibrado según los criterios de la OMS (174) mediante la determinación del coeficiente Kappa, obteniendo un resultado de 0,82, valor considerado aceptable por la OMS.

La recogida de información, las exploraciones y la aplicación de los productos se realizaron en jornadas matinales, desde el año 2004 a 2006, en el grupo I y desde el año 2007 a 2009 en el grupo II del estudio.

#### **IV.B.2.2 Duración del tratamiento.**

En el grupo I y II los sujetos era incluidos en el estudio desde la exploración inicial, aproximadamente 15 días antes del trasplante hasta su salida de la zona de aislamiento, día +21 del trasplante en la mayoría de los casos.

#### **IV.B.2.3 Distribución aleatoria de los tratamientos.**

La distribución aleatoria de los tratamientos se realizó mediante un programa informático.

#### **IV.B.2.4 Responsabilidad y justificación de la medicación.**

Los productos utilizados en el estudio se mantuvieron en un lugar seguro y, bajo la responsabilidad del investigador, entregándose o aplicándose sólo a los sujetos del estudio. Responsabilizándose el investigador del registro, de la dispensación o aplicación de los productos del estudio.

#### **IV.B.2.5 Protocolo de actuación.**

##### **➤ 1º visita**

La primera visita, es común en ambos grupos del estudio. Los pacientes eran remitidos mediante interconsulta a la Unidad de Pacientes Especiales, donde se les citaba para la posterior revisión. En dicha revisión, la sistemática seguida fue:

- Historia médica y datos de filiación.
- Exploración radiográfica.
- Exploración de mucosas y tejidos blandos.
- Pruebas salivales y pH.
- Exploración dental y protésica.
- Exploración periodontal.
- Fotos.
- Índice de placa.
- Explicación de técnicas de higiene oral.

Durante la exploración bucodental, en determinados casos, se tomaban radiografías intraorales.

➤ **Historia médica y datos de filiación.**

Los datos recogidos en este apartado incluían:

- Fecha de apertura de la historia.
- Nombre y apellidos del paciente.
- Sexo.
- Edad.
- Dirección y teléfono.
- Fecha de nacimiento.
- Código para tratamiento estadístico: Tanto en los cuadernos de recogida de datos, como en la base de datos, los pacientes eran identificados por sus iniciales, fecha de nacimiento y sexo.
- Tipo de neoplasia hematológica padecida por el paciente y por la que va a ser sometido a TPH.
- Tratamiento recibido previo al trasplante ( QT, RT, cirugía o combinaciones de estas terapias).
- Tipo de trasplante al que iba a ser sometido el paciente (Auto-TPH, Alo-TPH, mini-ALO).
- Fuente de progenitores utilizada para el mismo.
- Otras informaciones: Supervivencia (SRV), otras patologías, u otros antecedentes médicos relevantes.



▪ **Exploración radiográfica:**

Una vez registrados los datos de filiación y los datos médicos considerados oportunos de su historial médico hospitalario, se les trasladaba para la realización de la ortopantomografía (OPG). A todos los pacientes que su estado físico no lo impedía, se les sometía a la prueba. Algunos tuvieron que ser trasladados en silla de ruedas debido a su estado de salud. En pocos casos, la OPG no pudo ser realizada y hubo que prescindir de ella. El estudio y valoración de todas las radiografías de llevó a cabo en un negatoscopio (marca Electro-Medicina JR®) que permitía ajustar la gama de grises, de forma que se pudiese obtener la mayor cantidad y calidad de información posible. Para apreciar ciertos detalles se utilizó una lupa. Si aún así, existía algún parámetro de interpretación dudosa, éste no fue considerado en el estudio realizado, o bien se solicitaron pruebas complementarias como por ejemplo la radiografía periapical o la T.C.

Todas las radiografías realizadas a los pacientes, tanto panorámicas como periapicales, han sido cuidadosamente revisadas para:

- contrastar los datos clínicos con los datos radiológicos, en aquellas patologías, crónicas o agudas, observadas durante la exploración.
- identificar aquellas lesiones oseodentarias que no se manifiestan clínicamente.
- reconocer determinadas anomalías que puedan indicar lesiones a largo plazo (secuelas).

▪ **Exploración de mucosas y tejidos blandos:**

Durante la exploración de los tejidos blandos sólo se reflejan aquellas lesiones que están presentes en el momento de la exploración. Se incluyen tanto los tejidos intrabucales como los tejidos periorales. El catálogo de lesiones diseñado para el estudio fue el siguiente, aunque no todas las lesiones que figuran en el mismo fueron encontradas en la exploración de los pacientes del estudio:

- Queilitis: se han incluido todo tipo de queilitis: actínicas, por candidas, descamativas, etc...

- Gingivitis por placa bacteriana.
- Gingivitis ulceronecrotizante aguda (GUNA).
- Úlceras: aquí se han incluido las úlceras aftosas, las herpéticas y las traumáticas, es decir, siempre que haya existido solución de continuidad en la mucosa tanto si ésta era especializada como de revestimiento.
- Morsicatio bucarum o línea alba: aunque no sea una lesión propiamente dicha, también se ha reflejado en aquellos pacientes que la presentaban.
- Tumoraciones: tumores en cualquier localización, sospechosos o no de malignidad.
- Lesiones blancas: leucoplasias, liquen plano oral...
- Candidiasis: de cualquier tipo: eritematosas, pseudomembranosas o hipertróficas.
- Abscesos y flemones: se han registrado cuando existían tumoraciones blandas con colección purulenta en su interior, tanto de origen dental como periodontal.
- Pericoronaritis: normalmente del tercer molar, aunque también puede aparecer en la erupción de otros dientes.
- Atrofia epitelial: referida principalmente al epitelio labial, aunque se podía dar en cualquier tipo de epitelio y localización, por ejemplo, en la lengua.
- Hiperplasias fibrosas.
- Alteraciones linguales: aquí estaban englobadas entre otras, la lengua saburral, vellosa, geográfica, depapilación lingual etc...
- Lesiones vasculares: del tipo angiomas, telangiectasias, equimosis y petequias.
- Pigmentaciones diversas: sobre todo gingivales, pero también en cualquier otra localización.
- Adenopatías de cabeza y cuello.
- Parálisis facial.
- Úlcera neutropénica.
- Síndrome de Sjögren.

- EICH.
- Torus Mandibular.

#### IV.B.2.5.1.1 PRUEBAS SALIVALES Y PH.

Las pruebas salivales realizadas a todos los pacientes fueron:

- Medición del pH.
- Test de saliva total basal (TSG I).
- Test de saliva total estimulada (TSG II).

Para llevar a cabo los protocolos de medición salival, los pacientes se sientan lateralmente en el sillón dental o se sientan en un taburete bajo. Una vez ahí se les pedía que adoptaran la “posición del cochero”. En esta posición, el paciente coloca toda la planta del pie sobre el suelo, posteriormente apoya los antebrazos sobre las rodillas y reclina la cabeza entre los brazos. Es una posición relajada que permite al paciente estar tranquilo durante la realización de los test. Una vez adoptada esta posición, dejan la habitación en penumbra y evitando realizar ningún tipo de ruido. Al paciente se le pide que trague saliva, y que cierre los ojos (294 - 296). Para valorar la cantidad de saliva del paciente se ha usado el TSG (test de saliva global), diseñado por López Jornet y cols. (296). Para la estimulación de la secreción salival se utiliza una solución de ácido cítrico al 3%, o en su defecto, tabletas de parafina para masticar.

**TSG I:** mide la cantidad total de saliva que se produce en condiciones basales. Para efectuarlo se introduce una tira medidora de papel Whatman, codificada en milímetros, 1 cm de ancho por 17 cms de largo introducida en una bolsa de polietileno de baja densidad de 21 cms de longitud por 5 cms de ancho, debajo de la lengua del paciente. Para la realización del test se extrae de la bolsa de plástico transparente que la contiene, la porción de la tira de papel no r, en blanco. A continuación, se dobla el extremo e un ángulo de 90 grados, y se inserta en la cavidad bucal, debajo de la lengua. Al cerrar los labios quedan ligeramente en contacto con la

bolsa que protege de la humedad a la porción milimetrada de la tira, de este modo la mayor parte de la bolsa de plástico que contiene la tira, queda fuera de la boca. Los dientes deben permanecer en contacto entre las dos arcadas (296). La saliva producida se va acumulando en la vallécula durante los 5 minutos que dura la prueba, empapándose lentamente. Tras estos cinco minutos, en la posición antes descrita, se retiraba de la boca y se medía cuantos milímetros habían sido empapados por la saliva durante ese periodo de tiempo.

**Medición del pH salival:** La medición del pH salival se intercala entre el TSG I y el II para evitar que el papel tornasol actúe como estímulo en el TSG I si se realiza previamente, y para evitar que el ácido cítrico falsee los resultados del pH. Se coloca papel tornasol debajo de la lengua; del paciente se espera 5 minutos y se compara el color con la guía del estuche.

**TSG II:** esta prueba mide la cantidad total de saliva producida por el paciente tras aplicar un estímulo. Se hace tras la toma basal (TSG I) y en este caso, la estimulación se realiza con ácido cítrico preparado al 3% (296). Al paciente se le suministran tres gotitas de ácido cítrico sobre el dorso lingual, y se le ordena que las pase por toda la boca. Pasado un minuto se le hace escupir y después se procede de la misma manera que en el TSG I: colocando la tira medidora en el suelo bucal y esperando cinco minutos en penumbra. Posteriormente se anotan en la historia los milímetros empapados.

▪ **Exploración dental y protésica:**

**Odontograma:** Se realizó en primer lugar el odontograma de cada paciente, representando las caries, ausencias, restauraciones y prótesis que portaba el enfermo. Para su análisis se ha usado el espejo y la sonda de caries que contenía el kit de exploración. Las caries se han representado en rojo, las ausencias con una cruz de color azul sobre la pieza, las restauraciones en azul y las coronas y puentes con un corchete sobre ellas. Tanto las restauraciones como las caries se han señalado sobre la o las superficies del diente afectas.

Se han seguido los criterios de la OMS (297) para el diagnóstico de la caries dental; así, hemos considerado como caries a toda lesión, en una fosa, fisura o

superficie lisa dental, en la que se detecta un fondo blando o negro, el esmalte presenta una zona socavada o un diente presenta una obturación provisional.

Cuando se ha tenido dudas sobre este criterio, no se ha considerado la lesión como cariosa. Las manchas dentales, las fisuras teñidas y las zonas de abrasión no han sido consideradas caries, sino que se las ha considerado como zonas que necesitan un tratamiento preventivo.

Una vez recogidos todos los datos en el odontograma, se han elaborado los siguientes índices:

#### A. Índices de caries: CAOD, CAOM y CAOS:

**Índice CAOD:** adoptado por la OMS para encuestas de salud oral, el índice CAOD o CAO está concebido para medir la historia (presente y pasada) de caries de un individuo o una población (298, 299). Se construye mediante la suma de los dientes cariados C, ausentes por causa de caries A, y obturados O.

La letra “C” significa caries, es decir, el número de lesiones que presenta el individuo en ese momento determinado, y que pueden ser consideradas como caries según los criterios de la OMS. La letra “A” significa ausencias, y se refiere a todos los dientes perdidos o extraídos por motivo de la caries. Por último, la letra “O” refleja los dientes que han sido tratados con una restauración u obturación. Para hallar el valor del C.A.O. individual, es necesario sumar el número de caries, restauraciones y ausencias que presenta el paciente. Referido a un individuo es simplemente la suma de los tres componentes y, por consiguiente, su expresión será un número entero en una escala entre 0 y 32. Si se refiere a una población, es la suma de todos ellos dividido por el número de sujetos examinados.

**Índice CAOS:** en este índice se toma como unidad de medida la superficie del diente (298, 299). Se expresa como índice de superficies dentales cariadas C, ausentes por caries A y obturadas por caries O. Cada diente se divide en 4 o 5 superficies según se trate de un diente anterior o posterior, respectivamente.

Referido a una población, es la suma de todas las superficies C, A y O, dividido por el número de individuos examinados.

**Índice CAOM:** se trata de otra variante del índice CAOD. Es el índice de primeros molares permanentes cariados, ausentes por caries y obturados por caries (297, 298).

**B. Índice de restauración:**

Este índice, indica la proporción de dientes restaurados que presenta el paciente, respecto al total de dientes. Para realizarlo se divide el número de obturaciones (O) por el C.A.O.D del paciente y se multiplica por cien (300).

▪ **Exploración gingival y periodontal:**

Durante la exploración, se registraban en la historia periodontal el sondaje de seis puntos de cada diente. Estos eran: mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual o palatino y distolingual. La medida se tomó con un sondeo suave desde el margen gingival a la profundidad de los tejidos (fondo de la bolsa). De esta manera se obtuvieron dos variables: profundidad de bolsa en milímetros y sangrado al sondeo. Para recoger esta variable de sangrado se esperó aproximadamente unos 10 segundos después del sondeo para determinar su presencia o no, y se señalaron, con un punto rojo, aquellas superficies que sangraban. Finalizado el registro de datos se procede al cálculo de dichos índices.

Debido a la situación médica de los pacientes, en algunos casos, y previo a la exploración periodontal, se administró profilaxis antibiótica o bien no se realizó la exploración. Con los datos obtenidos se confeccionaron los siguientes índices:

**A. Índice de necesidades de tratamiento periodontal de la comunidad o C.P.I.T.N.**

Este índice se utiliza por iniciativa de la OMS. Ainamo y cols (301) lo describieron en 1982, y fue adoptado unos años después por la FDI en 1985, para ser usado tanto en estudios epidemiológicos, como para la evaluación de pacientes en la práctica odontológica diaria. (298, 299, 302, 303).

Siguiendo las directrices de la OMS, el índice C.P.T.I.N. se realiza como se describe a continuación (297).

Como unidad básica de examen para el registro de las necesidades de tratamiento se utilizan los sextantes. Para que un sextante participe en dicho registro, debe contener por los menos dos dientes funcionantes. Si no es así, se considera sextante excluido.

En los adultos, se examinan todos los dientes de cada sextante, o bien, en la variante abreviada, diez dientes índice, que serían los siguientes:

- sextante I: 1.6 y 1.7.
- sextante II: 1.1.
- sextante III: 2.6 y 2.7.
- sextante IV: 3.6 y 3.7.
- sextante V: 3.1.
- sextante VI: 4.6 y 4.7.

La erupción pasiva retardada, puede dar lugar a la aparición de pseudobolsas que dificultarían el diagnóstico, por ello, en menores de 20 años, la exploración se realiza en los primeros molares, el incisivo superior derecho y el incisivo inferior izquierdo.

En cada sextante se debe reflejar un sólo valor, siendo éste el valor máximo hallado en la exploración.

Basado en los parámetros de este índice, se ha diseñado una sonda periodontal especial, denominada sonda periodontal de la OMS. Esta sonda posee una punta esférica de 0,5mm de diámetro y sobre ella una porción codificada por color que va de los 3.5 a los 5.5 mm. Los códigos se establecieron de la siguiente manera:

- Código 0: salud periodontal.
- Código 1: sangrado a la exploración.
- Código 2: cálculo subgingival y/o obturaciones desbordantes
- Código 3: bolsas de entre 3.5 y 5.5mm.
- Código 4: hay al menos una bolsa de 6mm ó más.

Según el código, sea una u otra, las necesidades de tratamiento quedarían de la siguiente manera:

- NT 0: no tratamiento.
- NT 1: higiene oral.
- NT 2: higiene oral más tartrectomía.
- NT 3: higiene oral, tartrectomía y RAR (raspado y alisado radicular).
- NT 4: higiene oral, tartrectomía, RAR y/o cirugía periodontal.

▪ **Registro fotográfico:**

No se realizaban de forma sistemática, sino que se hacían sólo en aquellos casos en los cuales interesaba tener constancia de la lesión, su localización, forma, tamaño, duración, etc.

▪ Índice de práctica de higiene del paciente:

Este índice ha sido realizado siempre después de los registros fotográficos, para evitar la pérdida de detalles que tienen lugar una vez que al paciente se le ha suministrado la pastilla detectora de placa. También se denomina Índice de práctica de higiene del paciente (298, 304).

Para la recogida de datos, se le pedía al paciente que se enjuagase la boca previamente con agua. Después se le administraba una pastilla reveladora de placa bacteriana, que era masticada y mediante el movimiento de la saliva con los buches y enjuagues que realizaba el paciente, se depositaba sobre las superficies dentales. Tras un minuto en boca, el paciente volvía a enjuagarse enérgicamente tres veces con agua. Posteriormente se procedía al registro de los datos.

En cada diente se reflejaron las superficies mesial, bucal, distal y lingual, apuntando un positivo o un negativo según existiese o no tinción dental tras la aplicación de la pastilla.

El Índice de placa se calculaba dividiendo el número de superficies teñidas, por el total de superficies y multiplicando el valor resultante por 100.



Código	Criterio
0	No hay placa, ni manchas
1	Placa teñida que cubre menos de 1/3 de la
2	Placa teñida que cubre más de 1/3 pero menos de
3	Placa teñida que cubre más de 2/3 de la superficie

Tabla 16: Código Índice de placa.

Hemos considerado los siguientes valores como Índices de higiene oral:

- 0-10% excelente
- 10-25% buena
- 25-75% regular
- >75% mala

▪ **Explicación de técnicas de higiene oral:**

Una vez obtenidos los resultados del Índice de placa se le mostraban al paciente las superficies teñidas, donde debía mejorar su higiene y se le instruía a los sujetos para realizar unas excelentes medidas de higiene oral, cepillándose los dientes, durante un mínimo de dos minutos, tres veces al día (después del desayuno, la comida y la cena). En concreto, se les instruyó sobre el modo de uso de la pasta dentífrica y del cepillo dental, así como de la técnica de cepillado de Bass.

➤ **Exploraciones en zona de aislamiento:**

Aproximadamente una semana antes de la realización de trasplante, el paciente era ingresado en la zona de aislamiento de la Unidad de Trasplante de Médula Ósea. El día -7 del trasplante se subía a la habitación del paciente, tras cumplir con las medidas de higiene y seguridad de la zona, comentadas anteriormente, como el uso de calzas, lavado de manos, uso de bata estéril, y mascarilla, se visitaba al paciente, y se le realizaba una exploración bucodental.

En el grupo I del estudio, en este primer día también se procedía a la toma de cultivos, para lo que se le proporcionaba al paciente un vaso estéril, donde se recogía la saliva. En el caso de que el paciente tuviera poca secreción salival se le

proporcionaba una pastilla de parafina para que la masticara, durante 30 – 60 segundos, tiempo que tarda la parafina en ponerse blanda (296), a fin de poder ayudar a la secreción. Posteriormente, y en este primer día, se procedía a la aplicación de los productos de estudio (barniz de Cervitec o placebo). Se realizaba en aislamiento relativo de la cavidad oral mediante la ayuda de gasas y rollos de algodón, y se procedía a la aplicación del barniz con la ayuda de un pincel. Se le daba al paciente las instrucciones oportunas tras la aplicación, como que no comiera en las dos horas siguientes, ni se cepillara ni realizara ningún tipo de enjuague.

En el grupo II además de lo descrito anteriormente, en la exploración bucodental observaba y se registraba la presencia de mucositis, mediante el uso de dos escalas, la escala de la OMS, y la escala del NCI para trasplantados de médula ósea, y se le proporcionaba también al paciente una botella de colutorio (Clorhexidina o placebo). Dichas botellas se encontraban etiquetadas con el código del estudio, el periodo de tratamiento, y las iniciales del sujeto, junto con un vaso dosificador, indicándole al paciente que debía realizar enjuagues con dicho colutorio 3 veces al día (después del desayuno comida y cena) con 10 ml del colutorio asignado (sin diluir), dejando que el líquido se distribuya por toda la cavidad bucal durante aproximadamente un minuto y evitando tragarlo. Dicho enjuague debía realizarlo 30, después del cepillado. Asimismo, no deberían realizar un enjuague posterior con agua ni comer o beber en los 30 minutos siguientes al uso del producto.

Se le proporcionaba también un cuadernillo para el registro del dolor. Dicho cuadernillo constaba de una EAV, donde el paciente debía registrar el dolor asociado a la boca en distintos momentos del día a lo largo de su estancia en la zona de aislamiento.

Una vez fuera de la habitación, se consultaba la historia médica del paciente y se registraba el número de neutrófilos, los analgésicos empleados, el tipo de alimentación que recibía el paciente, así como cualquier otra información o incidencia relevante para el estudio.

En ambas fases, en los días posteriores (0, +7, +14, +21), se procedía a recoger las variables registradas en cada estudio.

## V. RESULTADOS.

---

---

## V.A. Estudio descriptivo de las variables.

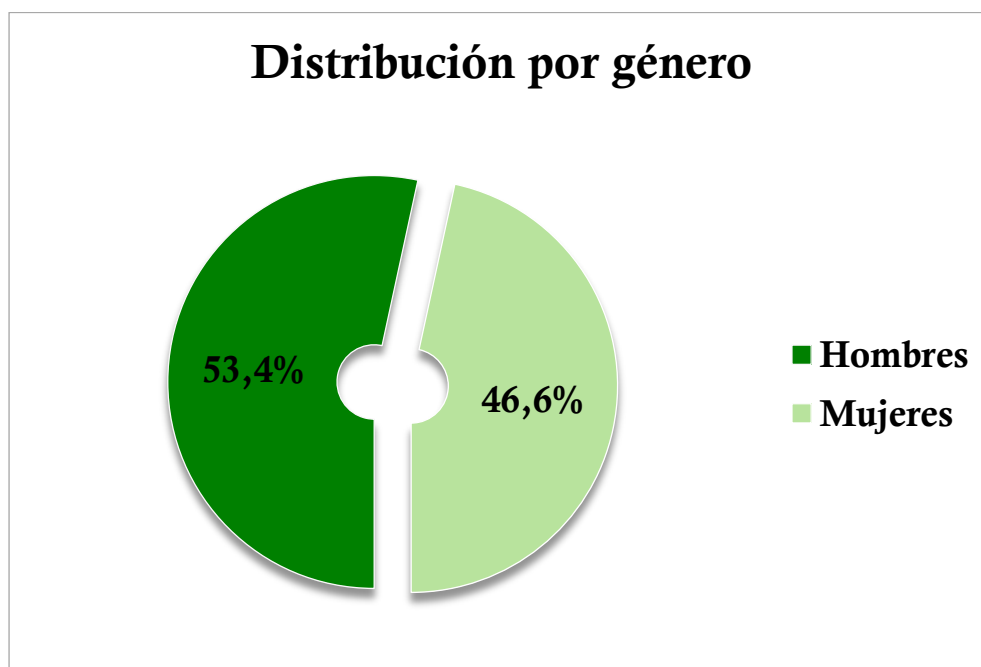
## V. RESULTADOS

### V.A ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES.

#### V.A.1 VARIABLES GENERALES.

##### V.A.1.1 Género.

Se han estudiado 73 pacientes con neoplasias hematológicas que iban a ser sometidos a TPH, de los cuales 39 eran varones (53,4%) y 34 mujeres (46,6%), lo que supone casi la misma proporción de hombres que de mujeres en el estudio. (Gráfica 25).



Gráfica 25: Distribución por género.

### V.A.1.2 Edad.

Esta variable expresa la edad a la que el paciente fue explorado por primera vez. La media de edad de los pacientes en el estudio global fue de 46,84 años, siendo el error estándar de la media de 1,82 años. El valor mínimo fue de 13 años, y el valor máximo de 69 años, y ambos correspondieron a una mujer. La edad media de los varones fue de 43,90 años, con un error estándar de 2,59, mientras que la de las mujeres fue de 50,21 años con un error estándar de 2,44. (Tabla 17).

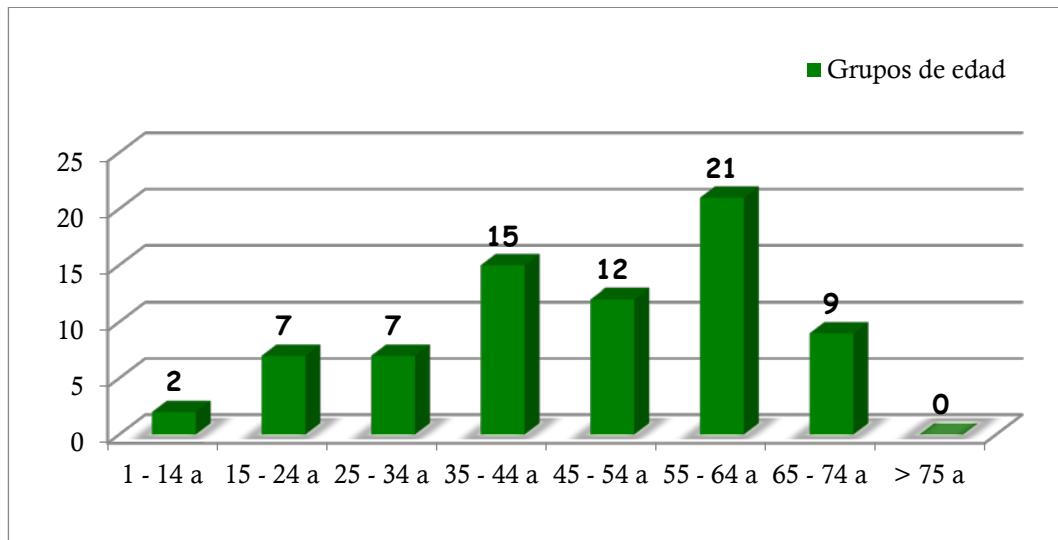
VARIABLE	VARON	MUJER	TOTAL
<b>Media</b>	43,90	50,21	46,84
<b>Error estándar de la</b>	2,59	2,44	1,82
<b>Desviación típica</b>	16,21	14,25	15,55
<b>Valor máximo</b>	66	69	69
<b>Valor mínimo</b>	14	13	13

Tabla 17: Medidas de centralización y dispersión de la edad en los pacientes de la muestra.

En cuanto a la distribución por intervalos de edad, se utilizaron para el estudio los siguientes intervalos:

1 – 24 años
15 – 24 años
25 – 34 años
35 – 44 años
45 – 54 años
55 – 64 años
65 – 74 años
> 75 años

En el estudio global, observamos que la mayoría de pacientes se sitúan en el rango de edad entre los 55-64 años, seguido del grupo de 35-44 años, y del grupo de 45 – 54 años en tercer lugar. Los grupos minoritarios en cuanto a número, fueron los de 1 – 14 años seguido de los de 15 – 24 , y 25 – 34 años, y no hubo ningún paciente mayor de 74 años. (Gráfica 26).

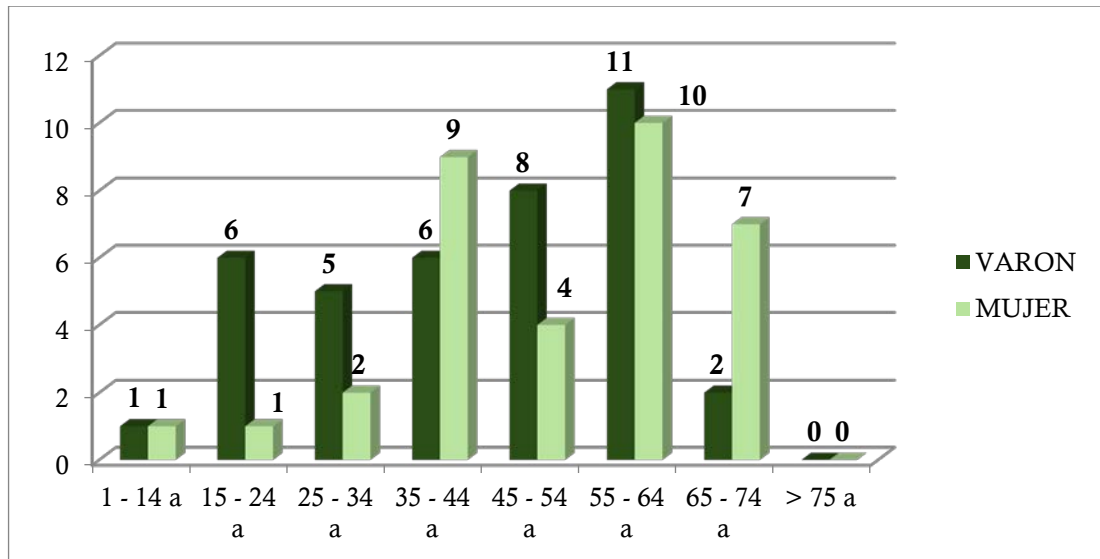


Gráfica 26: Distribución por grupos de edad.

Con respecto a la distribución por género y grupos de edad, se observó que los hombres predominaban en la mayoría de los grupos de edad, salvo en el grupo entre 35 – 44 y 65 - 74 años, donde predominaron las mujeres (Tabla 18 y Gráfica 27).

EDAD	VARON	%	MUJER	%	GLOBAL	%
1 - 14 a	1	1,37%	1	1,37%	2	2,74%
15 - 24 a	6	8,22%	1	1,37%	7	9,59%
25 - 34 a	5	6,85%	2	2,74%	7	9,59%
35 - 44 a	6	8,22%	9	12,33%	15	20,55%
45 - 54 a	8	10,96%	4	5,48%	12	16,44%
55 - 64 a	11	15,07%	10	13,70%	21	28,77%
65 - 74 a	2	2,74%	7	9,59%	9	12,33%
> 75 a	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>53,42%</b>	<b>34</b>	<b>46,58%</b>	<b>73</b>	<b>100,00%</b>

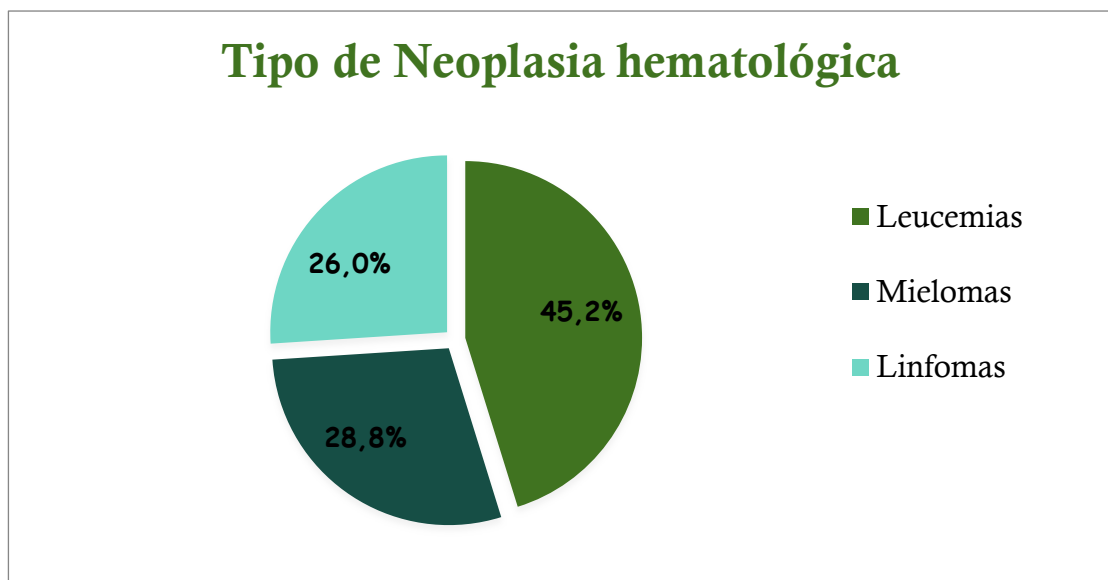
Tabla 18: Distribución de los grupos de edad según género.



Gráfica 27: Distribución por grupos de edad y género.

### V.A.1.3 Tipo de neoplasia hematológica.

Los distintos tipos de neoplasias hematológicas existentes en nuestra muestra vienen reflejados en la Gráfica 28. Por orden decreciente de frecuencia tenemos: 33 casos de leucemia (45,21%), 21 mielomas (28,77%) y 19 linfomas (26,03%).

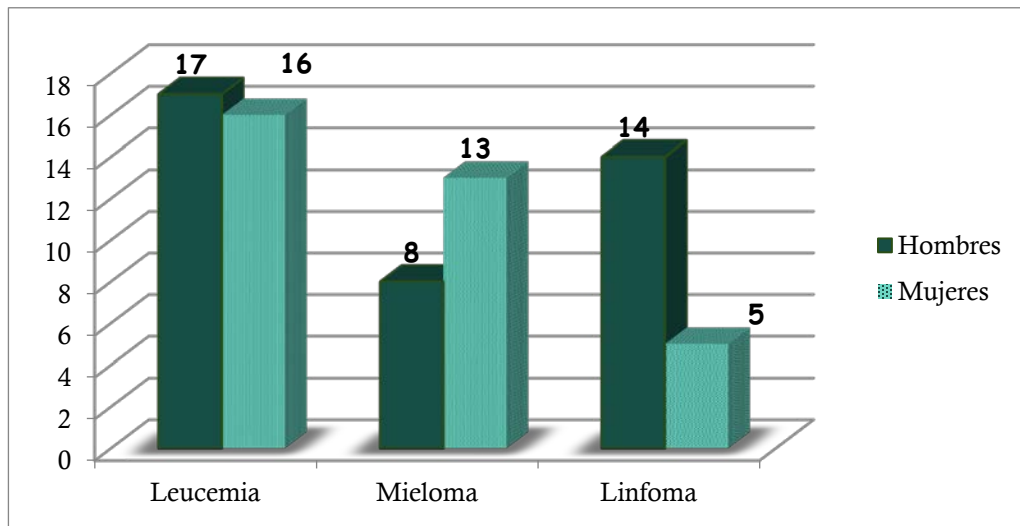


Gráfica 28: Distribución del porcentaje de neoplasias hematológicas en la muestra.

La distribución de las neoplasias hematológicas según el sexo en la muestra del Estudio Global se muestra en la Gráfica 29, observándose una distribución



homogénea de ambos sexos en las leucemias, un predominio de las mujeres en los mielomas y de los hombres en los linfomas.

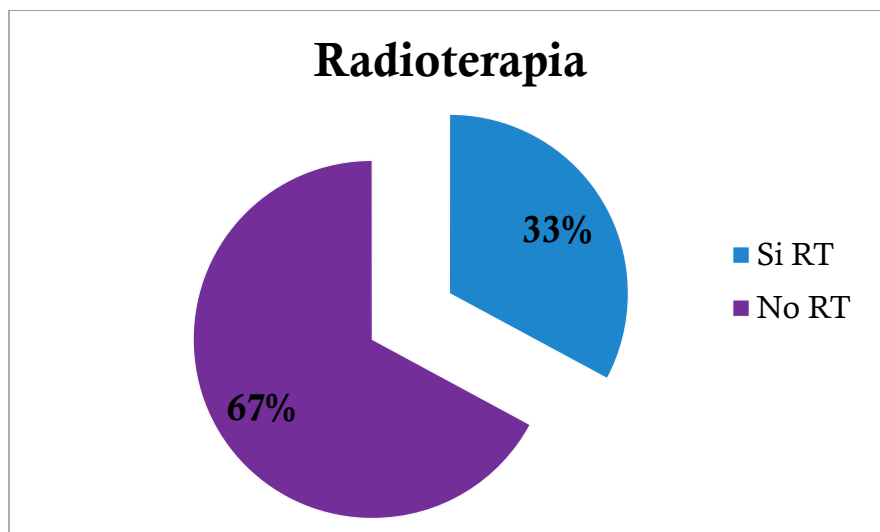


Gráfica 29: Distribución por sexo del tipo de neoplasias hematológicas en la muestra.

#### V.A.1.4 Tratamiento previo al trasplante.

A todos los pacientes se les administró QT antes de ser sometidos a TPH, pero no todos ellos recibieron RT.

Del total de la muestra, el 32,87% (24 pacientes) del protocolo aplicado recibieron RT además de la QT, frente al 67,13% (49 pacientes), que sólo recibieron la QT (Gráfica 30).

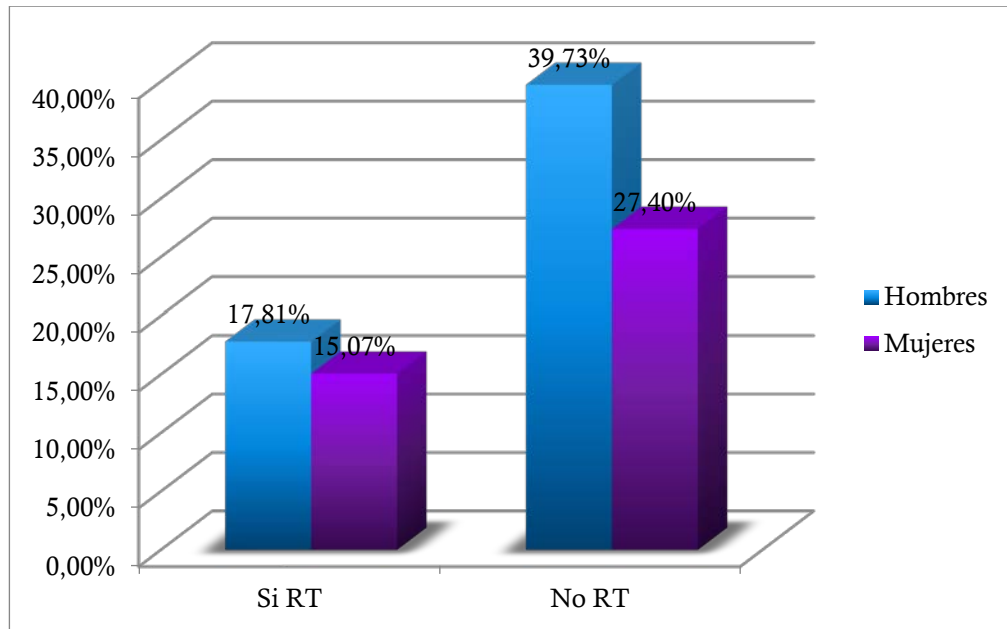


Gráfica 30: Porcentaje de pacientes del estudio que recibieron RT.

En cuanto a la **distribución por género**, vemos que la cantidad de hombres y mujeres que recibieron RT es muy similar, 17,81 % en varones frente al 15,07 % en mujeres, como puede observarse en la Tabla 19 y en la Gráfica 31.

RT	Hombres	%	Mujeres	%	Global	%
<b>SÍ</b>	13	17,81%	11	15,07%	24	32,88%
<b>NO</b>	29	39,73%	20	27,40%	49	67,12%

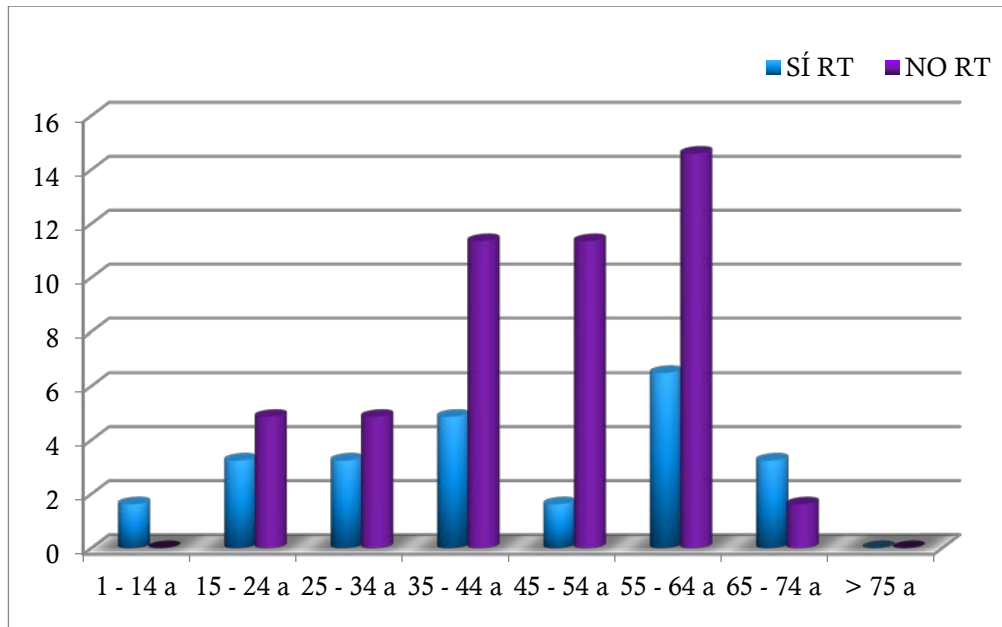
Tabla 19: Distribución, según el sexo, de los pacientes que han recibido o no RT.



Gráfica 31: Distribución, según el sexo, de los pacientes que han recibido o no RT.

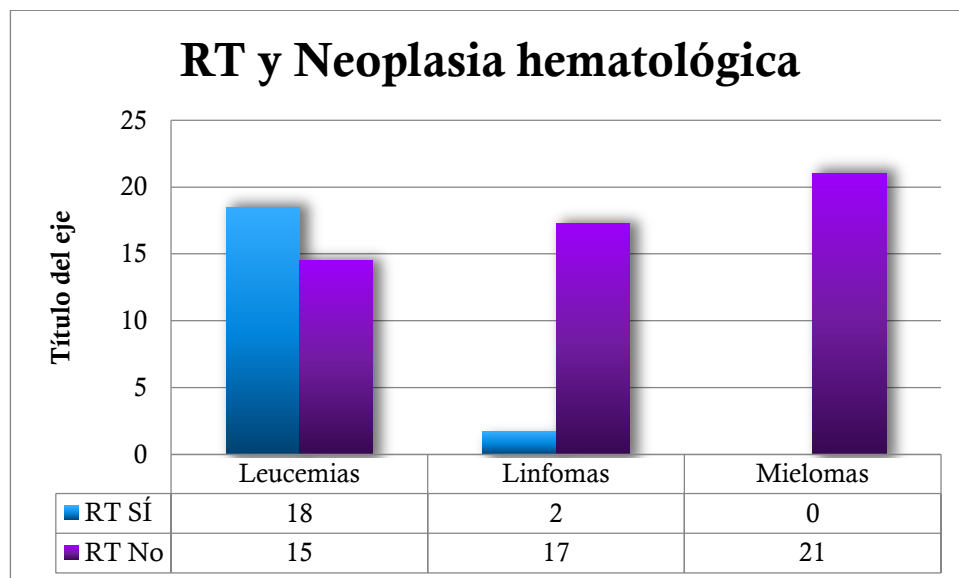
Con respecto a la distribución del tratamiento con **RT por grupos de edad**, vemos que el grupo donde más pacientes recibieron RT fue el de 55-64 años. El grupo donde los pacientes apenas se aplicó RT fue el de 45 – 54 años, (sólo uno la recibió).

Los pacientes de edades comprendidas entre los 15 -34 años presentan una prevalencia similar en la aplicación o no de la RT (Gráfica 32).



Gráfica 32: Distribución de tratamiento con RT por grupos de edad.

La aplicación de sesiones de radioterapia en la muestra estudiada se llevó a cabo principalmente en los pacientes diagnosticados de leucemia, sólo hubo un caso tratado con radioterapia en los diagnosticados de linfoma y ninguno de los pacientes con mielomas fue tratado con RT (Gráfica 33).

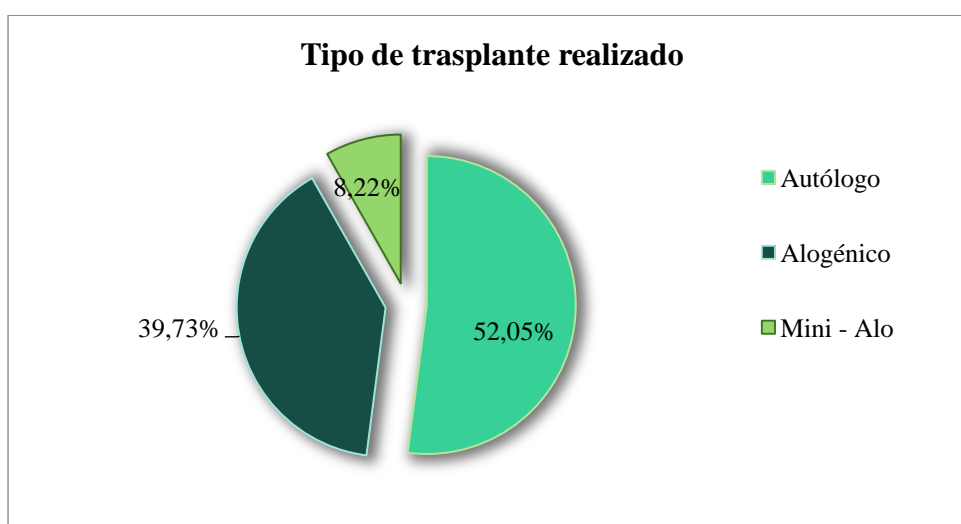


Gráfica 33. Relación entre neoplasias hematológicas y tratamiento de RT.

### V.A.1.5 Tipo de trasplante realizado.

Los pacientes de nuestra muestra recibieron tres tipos de trasplante: autólogo, alogénico o un trasplante mini-alogénico o atenuado. Es importante especificar el tipo de trasplante realizado, ya que en función del mismo, el régimen de acondicionamiento que recibe el paciente es distinto en cada uno de los procedimientos.

De los 73 pacientes estudiados, se realizaron 73 trasplantes, de los cuales 38 pacientes (52,05 %) recibieron un trasplante autólogo, 29 pacientes (39,73 %) un trasplante alogénico y tan sólo 6 (8,22%) un trasplante mini-alogénico (Gráfica 34).

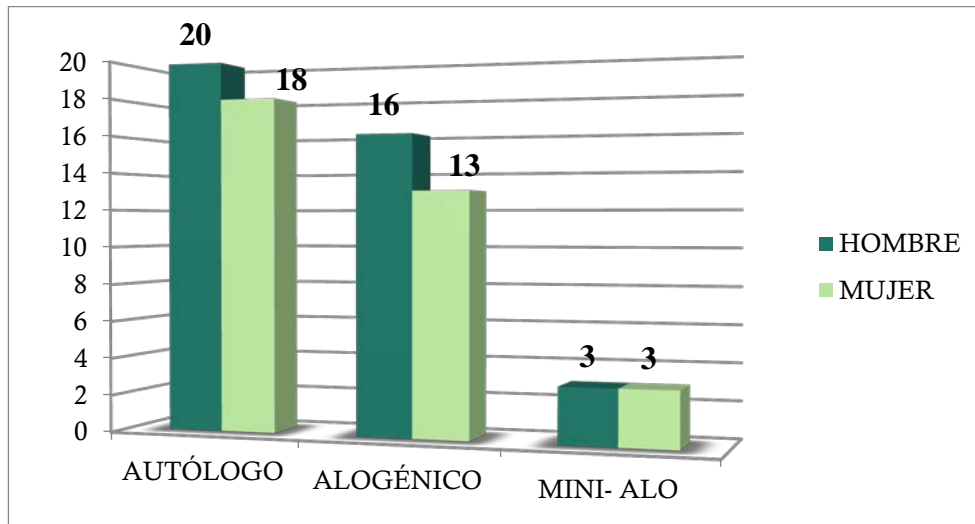


Gráfica 34 :Distribución total del tipo de trasplantes realizados sobre los 73 pacientes de la muestra.

En cuanto a la distribución por **género**, tanto para varones como para mujeres, predominaron los trasplantes autólogos sobre los trasplantes alogénicos. Siendo muy similar la distribución en el tipo de trasplante entre ambos sexos. (Tabla 20 y Gráfica 35).

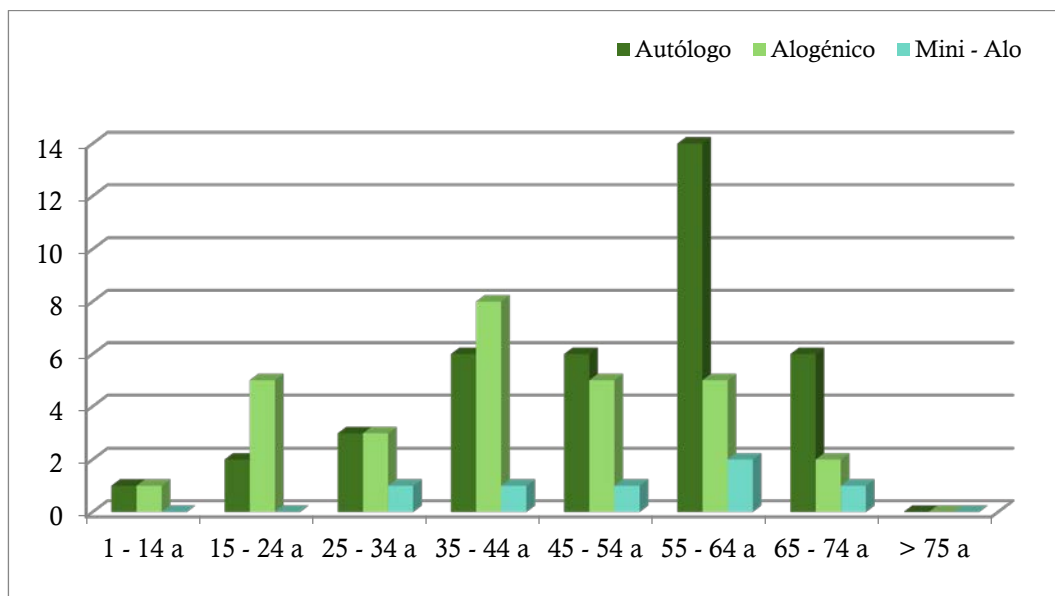
	HOMBRE	%	MUJER	%	GLOBAL	%
<b>AUTÓLOGO</b>	20	51,28 %	18	52,94%	38	52,05%
<b>ALOGÉNICO</b>	16	41,02%	13	38,23%	29	39,72%
<b>MINI- ALO</b>	3	7,69%	3	8,82%	6	8,21%
<b>TOTAL</b>	39	53,42%	34	46,57%	73	100%

Tabla 20: Distribución por sexo del tipo de trasplante realizados



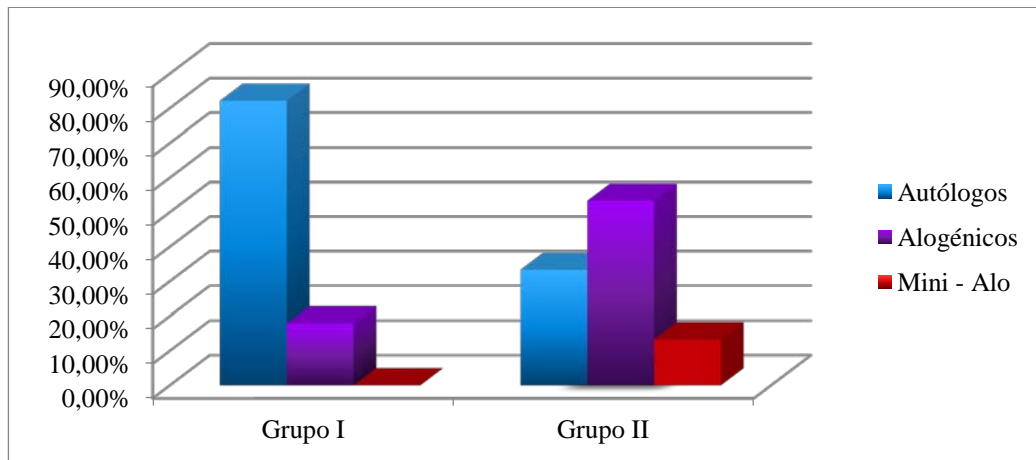
Gráfica 35: Distribución por género del tipo de trasplante realizados.

En cuanto a la distribución por **edad** del tipo de trasplante realizado, podemos observar en la Gráfica 36 un predominio del trasplante autólogo sobre el resto entre los 55-64 años, aunque dicha diferencia no es estadísticamente significativa.



Gráfica 36: distribución por intervalos de edad y tipo de trasplante realizado.

En la Gráfica 37, podemos observar la comparativa entre ambos grupos del estudio en cuanto al tipo de trasplante realizados a los pacientes de la muestra.

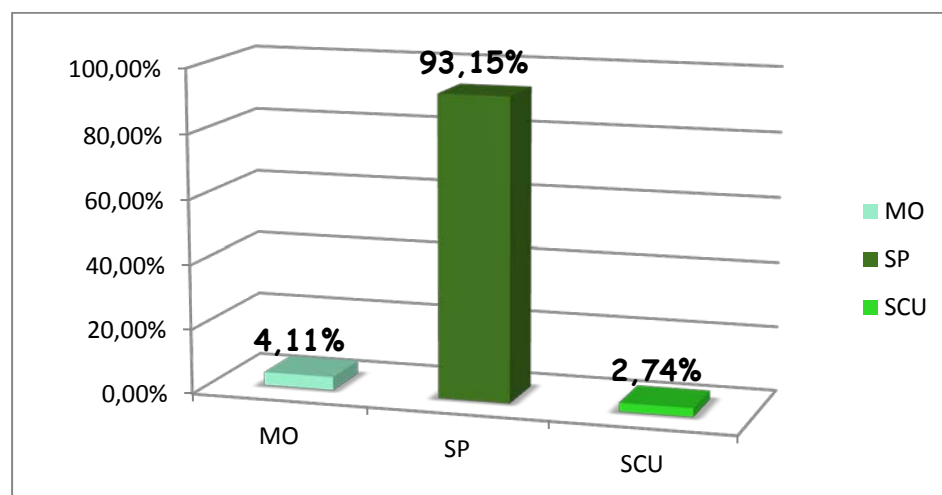


Gráfica 37: Comparativa en el tipo de trasplante realizados a los pacientes de ambas fases del estudio.

#### V.A.1.6 Fuente de progenitores hematopoyéticos.

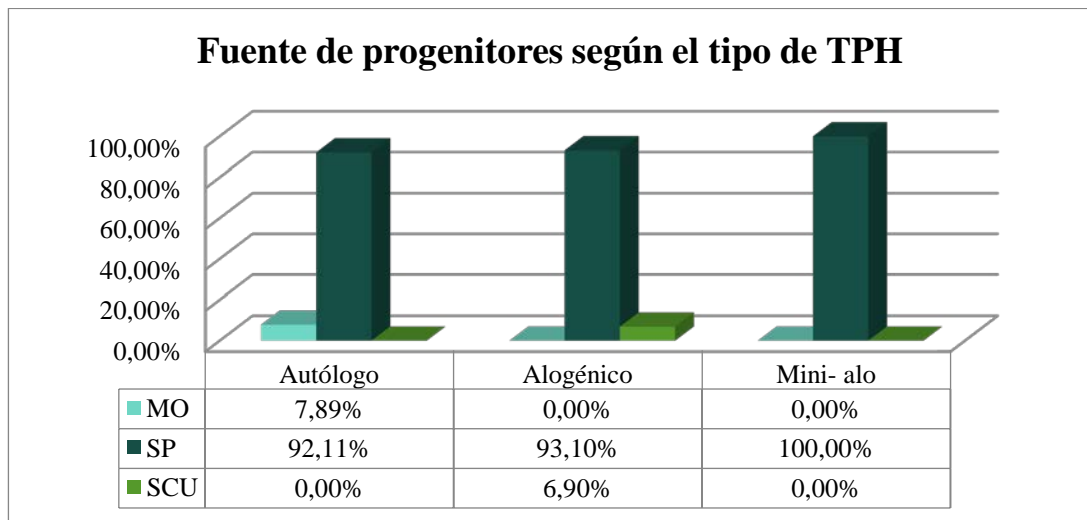
Las fuentes de progenitores hematopoyéticos pueden ser: sangre periférica (SP), médula ósea (MO) o cordón umbilical (SCU), siendo ésta última la forma menos común en nuestro hospital de referencia, el Hospital General Universitario Morales Meseguer.

De los 73 trasplantes realizados 3 trasplantes fueron de MO (%), 68 fueron de SP (%) y 2 de SCU (%). Estos datos, representados en la gráfica, reflejan un claro predominio del trasplante cuya fuente es SP. (Gráfica 38).



Gráfica 38: Distribución de la muestra, según el tipo de fuente de progenitores hematopoyéticos.

Si analizamos la fuente de progenitores según el tipo de trasplante realizado, se observa que los trasplantes se realizan de forma más común con células procedentes de sangre periférica, independientemente del tipo de trasplante que se realiza. (Gráfica 39).



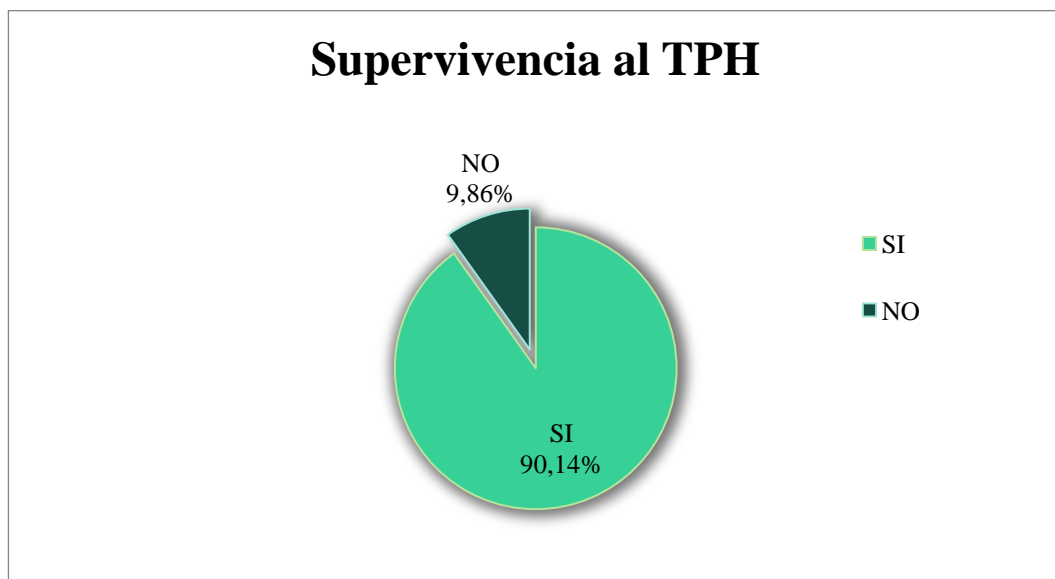
Gráfica 39: Fuente de progenitores según el tipo de trasplante realizado.



### V.A.2 SUPERVIVENCIA AL TRASPLANTE.

De los 73 pacientes que componen nuestro estudio, sólo tenemos datos de 71 de ellos, debido a que en algunos de los casos hemos tenido restringido el acceso a este tipo de información.

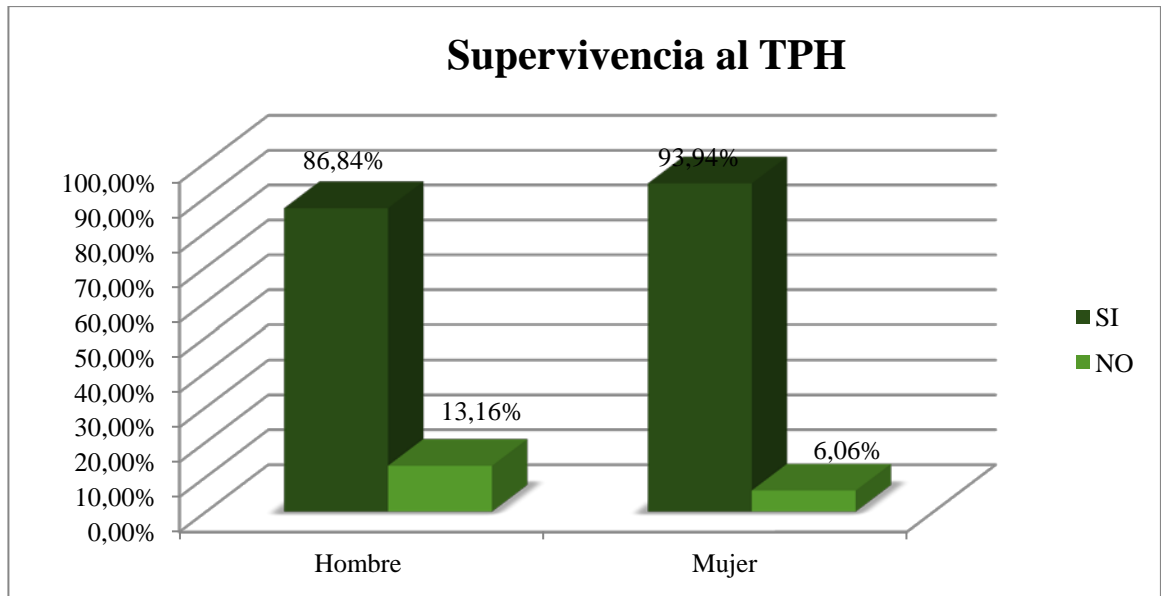
En cuanto a la SRV, de un total de 71 pacientes, 64 de ellos (el 90.14%) sobrevivió al trasplante mientras que 7 (el 9.86% restante) habían fallecido 2 meses después del trasplante. (Gráfica 40).



Gráfica 40: Distribución de la supervivencia en los pacientes de la muestra.

La edad media de los supervivientes fue de 46,67 años, con una desviación típica de 15,286, mientras que para los que fallecieron fue de 46 años, y una desviación típica de 19,866

La distribución por género de la supervivencia muestra un equilibrio de la misma en ambos sexos, aunque se observa mayor número de los fallecimientos en los hombres, como puede observarse en la Gráfica 41 y la Tabla 21.



Gráfica 41: Distribución por género de la supervivencia.

SRV	Hombre	%	Mujer	%	Total	%
<b>SI</b>	33	86,84	31	93,94	64	90,14
<b>NO</b>	5	13,16	2	6,06	7	9,86
<b>TOTAL</b>	38	53,52	33	46,48	71	100

Tabla 21: Distribución por género de la supervivencia.

La edad media de los supervivientes en el grupo de los hombres fue de 43,97 y la de los no supervivientes de 40,60 y en el grupo de las mujeres de 50,16 fue la media de edad en las supervivientes y de 59,50 en las que no sobrevivieron.

### V.A.3 LESIONES ORALES.

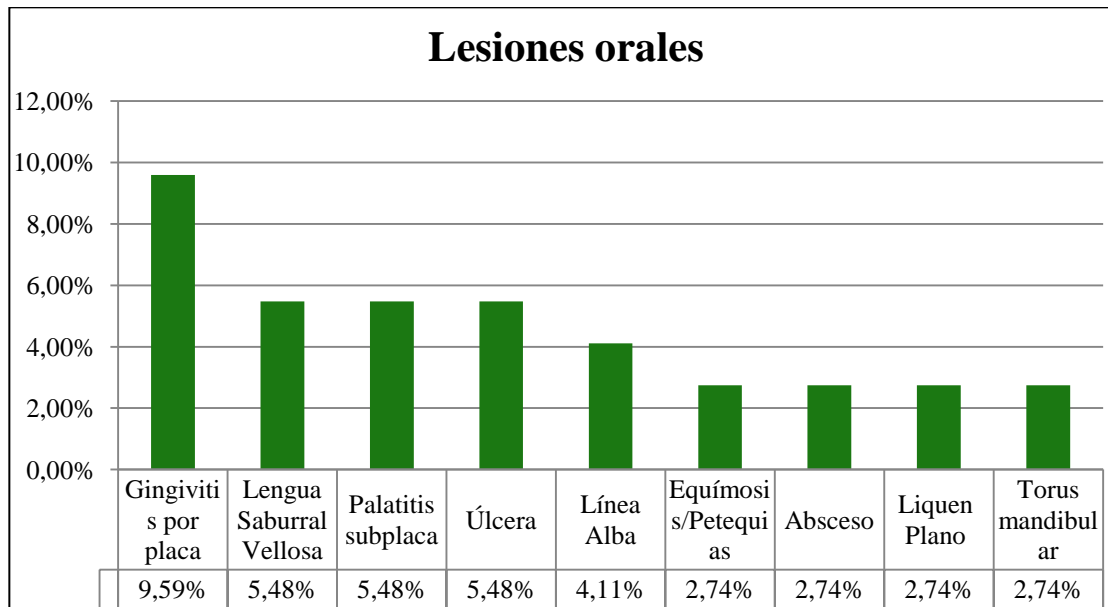
De los 73 individuos estudiados, en 46 de ellos (62,2%) no existía ningún tipo de alteración oral, y en los 27 casos restantes (36,98%) hubo al menos una lesión oral, presentando 6 pacientes más de una alteración oral. El máximo de lesiones en un paciente fue de tres, y de entre las 26 posibles lesiones orales previstas, hemos encontrado un total de 13 entidades diferentes.

De la muestra estudiada, 21 pacientes presentaron 1 sola lesión oral (36,97 %); 5 enfermos padecían 2 lesiones de forma simultánea (6,85 %), y 1 de ellos mostraban 3 lesiones concomitantes (1,37 %).

En cuanto al tipo de lesiones recogida, los diagnósticos que con más frecuencia se encontraron en los pacientes de la muestra fueron: la gingivitis por placa, con un total 7 casos; la lengua saburral/vellosa (Fig. 44), con 4 casos, así como la palatitis subplaca, y la úlcera de distinta etiología (Fig.43), la línea alba o moriscatio buccarum con 3 casos; la equimosis o petequias con 2 casos, al igual que el absceso o el liquen plano. El resto de lesiones como la Candidiasis, el Torus mandibular o la depapilación lingual sólo presentaron en 1 caso cada una (Tabla 22 y Gráfica 42).

Lesiones orales	Frecuencia	%
Gingivitis por placa	7	9,59
Lengua Saburral Velloso	4	5,48
Palatitis subplaca	4	5,48
Úlcera	4	5,48
Línea Alba	3	4,11
Equimosis/Petequias	2	2,74
Absceso	2	2,74
Liquen Plano	2	2,74
Torus mandibular	2	2,74
Candidiasis	1	1,37
Depapilación lingual	1	1,37
Pericoronatitis	1	1,37
Queilitis angular	1	1,37
	34	46,58

Tabla 22 : Lesiones orales encontradas en los pacientes de la muestra.



Gráfica 42: Principales lesiones orales en los pacientes de la muestra.



Fig. 43: Úlcera neutropénica.



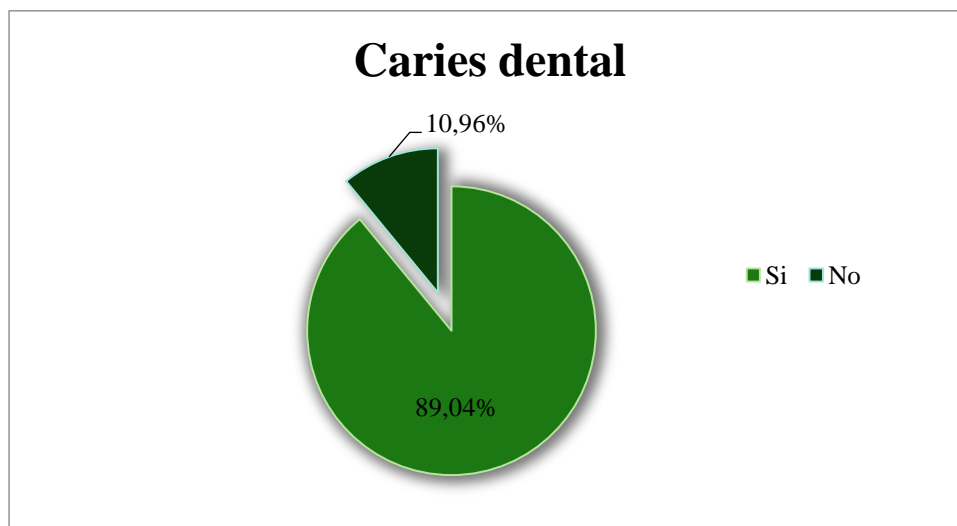
Fig. 44: Lengua saburral.

No se encontraron muchas de las lesiones orales que ya describimos anteriormente y que fueron buscadas en la exploración, tales como tumores malignos o adenopatías de cabeza y cuello.

## V.A.4 PATOLOGÍA CARIOSA.

### V.A.4.1 Número de caries.

Para valorar la presencia o ausencia de caries, hemos seguido las normas que determina la OMS para su diagnóstico. En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes, un 89,04 % presenta caries frente a un 10,95% que están libres de ésta (Gráfica 45)



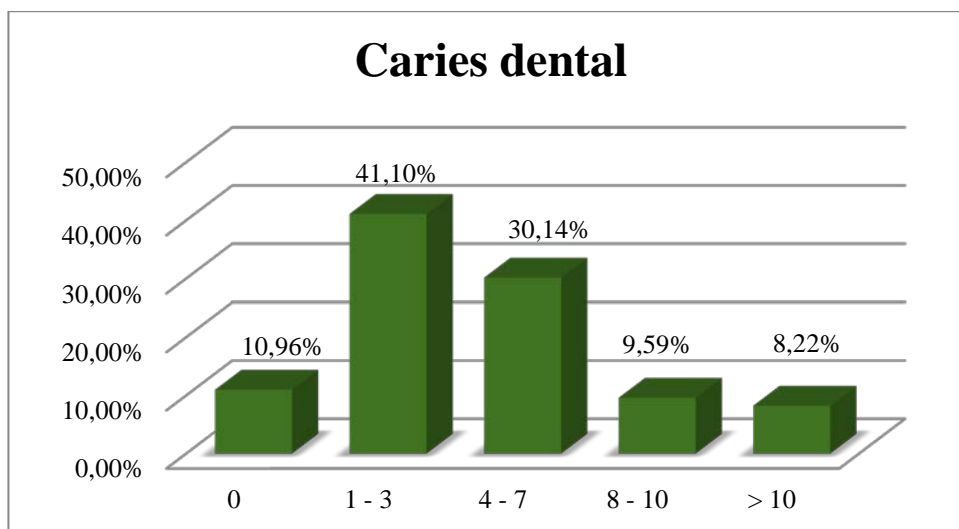
Gráfica 45: Presencia de caries dental en la muestra del estudio.

La media global de caries es de 4.52, con una desviación típica de 4,305, y un error estándar de 0,504, siendo el valor máximo de caries en un mismo paciente de 23. Para los varones, la media de caries es de 4,74, con un error estándar de 0,807 frente a la media de 4,26 de las mujeres, con un error de 0,570 (Tabla 23). El valor máximo fue de 23 y se encontró en un varón.

Variable	Hombre	Mujer	Global
Media	4,74	4,26	4,52
Error estándar de la media	0,807	0,57	0,504
Desviación típica	5,04	3,342	4,305
Valor máximo	23	12	23
Valor mínimo	0	0	0

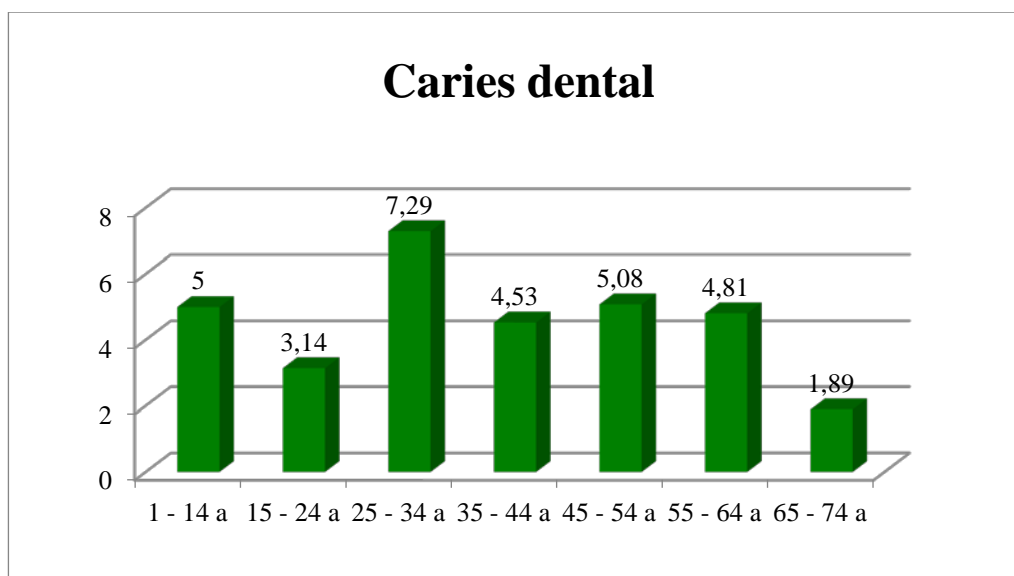
Tabla 23: Medidas de centralización y dispersión del número de caries.

En cuanto a la distribución de la muestra por intervalos de severidad cabe destacar que 8 pacientes (10,96 %) estaban libres de caries, 30 pacientes (41,1 %) tenían entre 1 y 3 caries, 22 pacientes (30,14 %) tenían entre 4 y 7 caries, 7 (9,59 %) individuos entre 8 y 10 caries y 6 pacientes (8,23 %) presentaban más de 10 caries (Gráfica 46).



Gráfica 46: Porcentaje de pacientes con caries dental agrupada por intervalos de gravedad.

Al estudiar el número de caries con los distintos grupos de edad, se observa que el grupo de edad con una media de caries más alta es el grupo de entre 25 - 34 años ( $7,29 \pm 1,267$ ) mientras que el grupo con menor media de caries es el intervalo entre los 65 - 74 años ( $1,89 \pm 0,611$ ) (Gráfico 47).

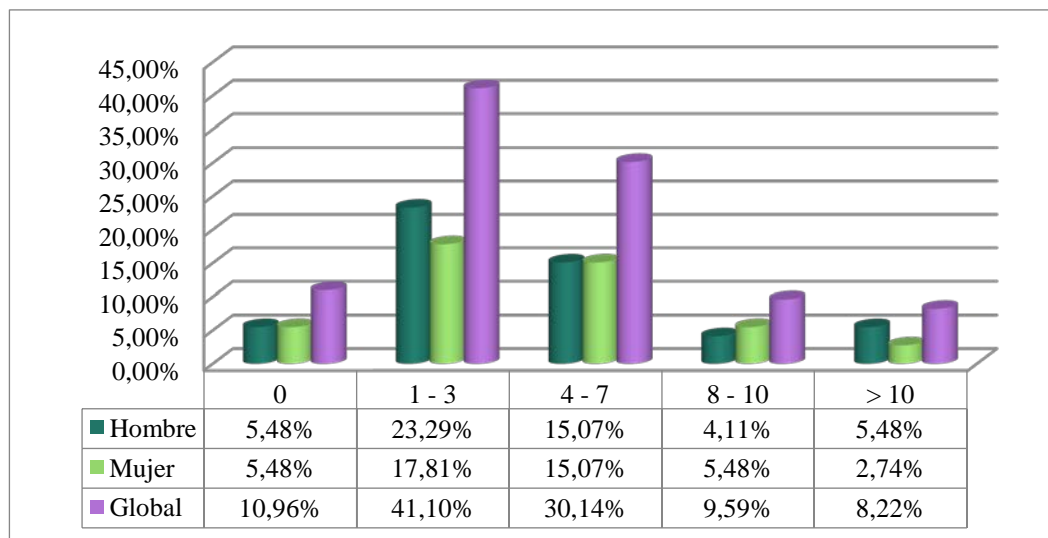


Gráfica 47: Media de caries por grupos de edad.

En cuanto a la distribución por género, podemos ver en la Tabla 24 y las Gráficas 48-49 la distribución de la severidad de la caries por género, observándose un ligero predominio de los hombres en cuanto a la presencia de caries.

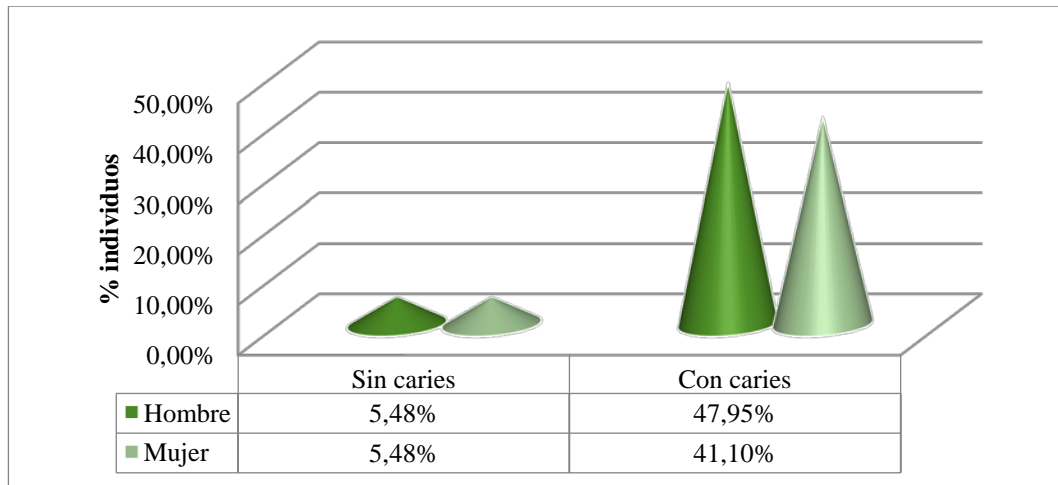
Grado severidad	Hombre	% (n=73)	Mujer	% (n=73)	Global	% (n=73)
0	4	5,48%	4	5,48%	8	10,96%
1 – 3	17	23,29%	13	17,81%	30	41,10%
4 – 7	11	15,07%	11	15,07%	22	30,14%
8 – 10	3	4,11%	4	5,48%	7	9,59%
> 10	4	5,48%	2	2,74%	6	8,22%
	39	53,42%	34	46,58%	73	100,00%

Tabla 24: Severidad caries / género.



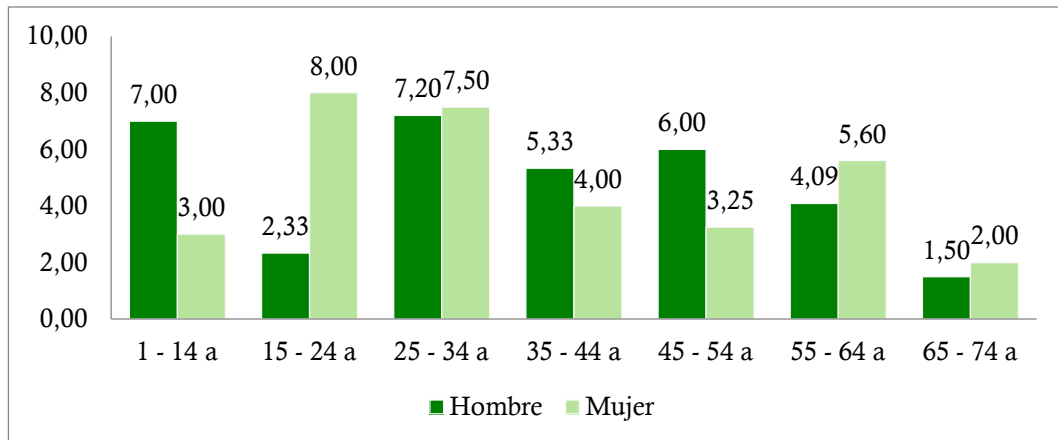
Gráfica 48: Porcentaje de pacientes con caries dental agrupada por intervalos de severidad y sexo.





Gráfica 49: Distribución por género de la presencia/ausencia de caries en los pacientes del estudio.

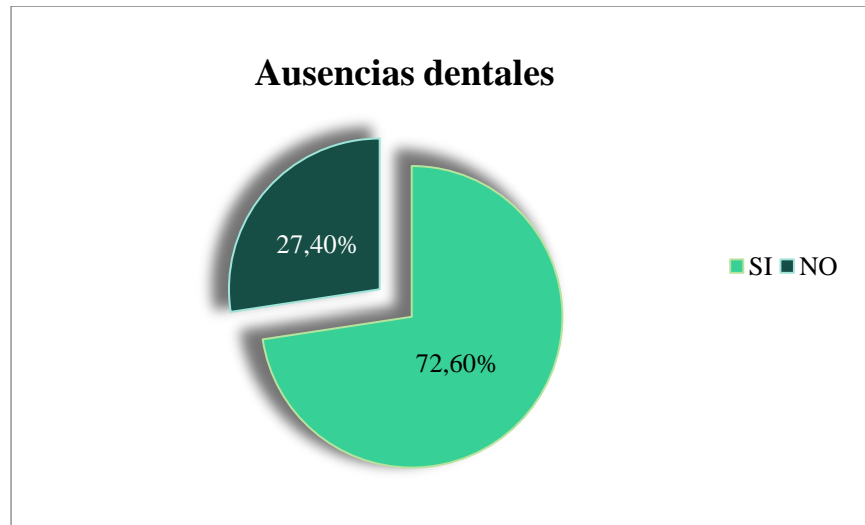
En la Gráfica 50 podemos ver la distribución por género y por grupos de edad. Existiendo un predominio de caries en los hombres antes de los 15 años, y en las mujeres de los 15 a 14 años y datos similares en el resto de los grupos etarios.



Gráfica 50: Media de caries por grupos de edad y género.

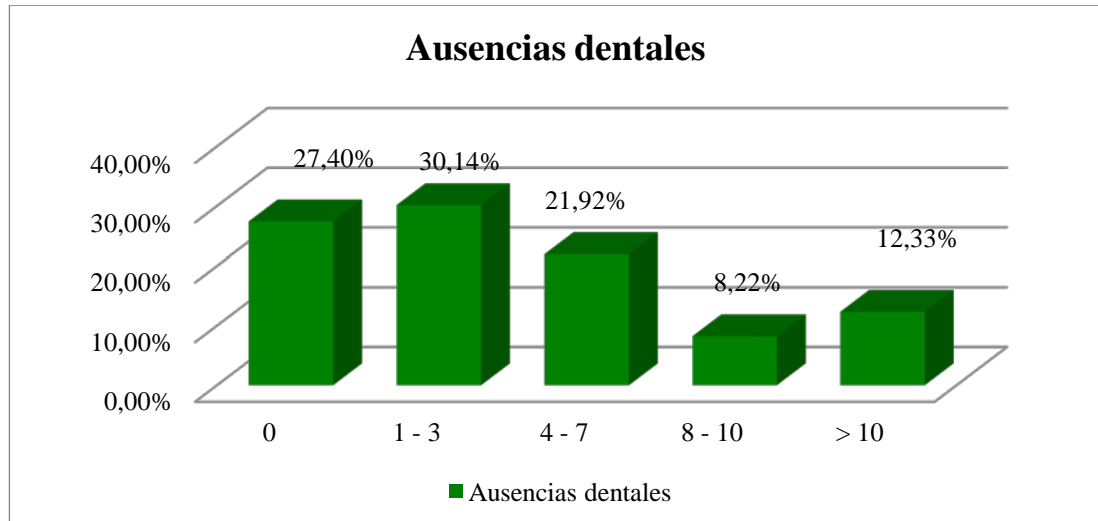
#### V.A.4.2 Ausencias dentales.

En la exploración inicial del paciente se valoró el número de piezas dentales que había perdido cada paciente, del total de la muestra de 73 pacientes, 20 de ellos poseían todas las piezas dentarias (27,40%), frente a 53 pacientes que presentaban al menos una ausencia (72,6%) (Gráfica 51).



Gráfica 51: Ausencias dentales en los pacientes de la muestra.

De estos 53 pacientes 22 presentaban entre 1 y 3 ausencias de piezas dentales (30,14%), en 16 encontramos entre 4 y 7 ausencias (21,92%), 6 (8,22%) pacientes obtuvieron un recuento en cuanto al número de ausencias entre 8 y 10, y solo 9 (12,33%) mayor de 10 dientes ausentes, como puede observarse en la Gráfica 52.



Gráfica 52: Distribución de los pacientes por grupos de severidad de ausencias.

El valor máximo global de dientes perdidos ha sido de 26 en un mismo paciente. La media de dientes perdidos por paciente ha sido de 4,77, con un error estándar de 0,707 y una desviación típica de 6,043.

En la distribución **por género** de las ausencias observamos que la media de dientes perdidos en la mujer fue de 5,47 con un error estándar de 0,982 mientras que en los hombres fue de 4,15 con un error estándar de la media de 1,011 (Tabla 25) y en este grupo se encontraba el caso con mayor número de ausencias.

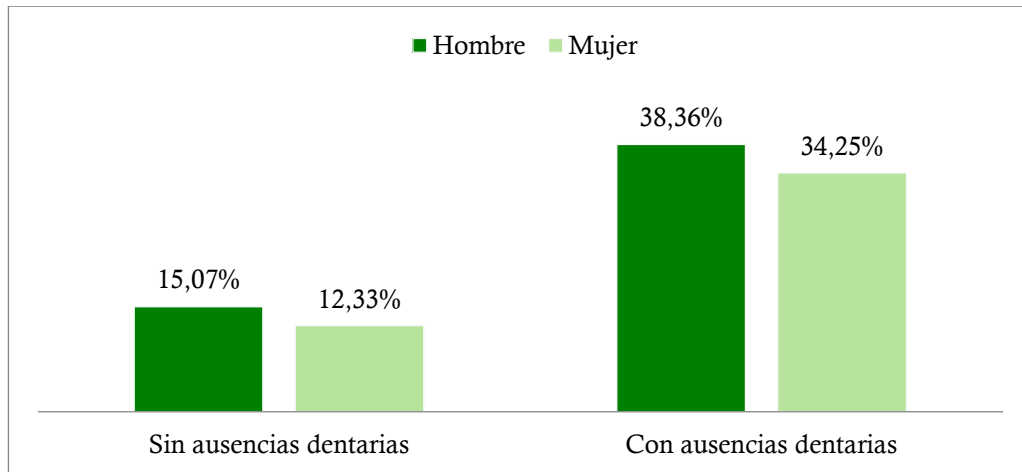
Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	4,15	5,47	4,77
Error estándar de la media	1,011	0,982	0,707
Desviación típica	6,314	5,727	6,043
Valor máximo	26	20	26
Valor mínimo	0	0	0

Tabla 25: Medidas de centralización y de dispersión del número de ausencias.

En cuanto a la distribución por género se pudieron observar porcentajes similares con respecto a la presencia o no de dientes ausentes en ambos géneros (Tabla 26)

Ausencias dentarias	Hombre	% (n=73)	Mujer	% (n=73)	Global	% (n=73)
Sin ausencias dentarias	11	15,07%	9	12,33%	20	27,40%
Con ausencias dentarias	28	38,36%	25	34,25%	53	72,60%
Total	39	53,42%	34	46,58%	73	100,00%

Tabla 26: Distribución de las ausencias según el género de los pacientes del estudio.



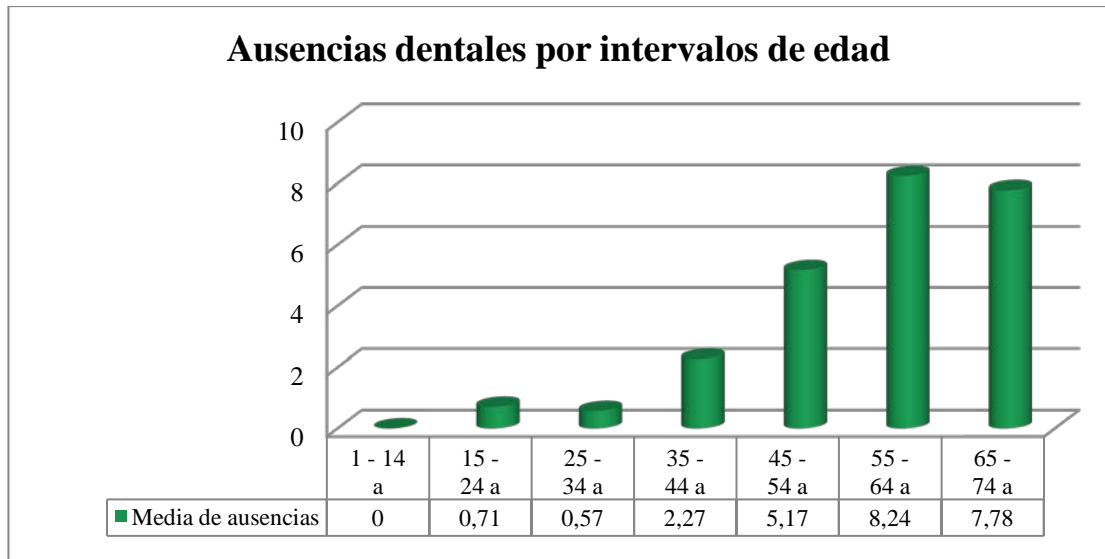
Gráfica 52: Distribución del % de ausencias por género.

Si observamos la distribución por **género y grado de severidad** (Tabla 27) existe un mayor porcentaje de individuos varones con un número de ausencias entre 1 y 3, mientras que el mayor porcentaje de mujeres se sitúa en el grado de severidad correspondientes a 4 a 7 ausencias.

Ausencias dentarias	Hombre	% (n=73)	Mujer	% (n=73)	Global	% (n=73)
0	11	15,07%	9	12,33%	20	27,40%
1 - 3	16	21,92%	6	8,22%	22	30,14%
4 - 7	6	8,22%	10	13,70%	16	21,92%
8 - 10	3	4,11%	3	4,11%	6	8,22%
> 10	3	4,11%	6	8,22%	9	12,33%
Total	39	53,42%	34	46,58%	73	100,00%

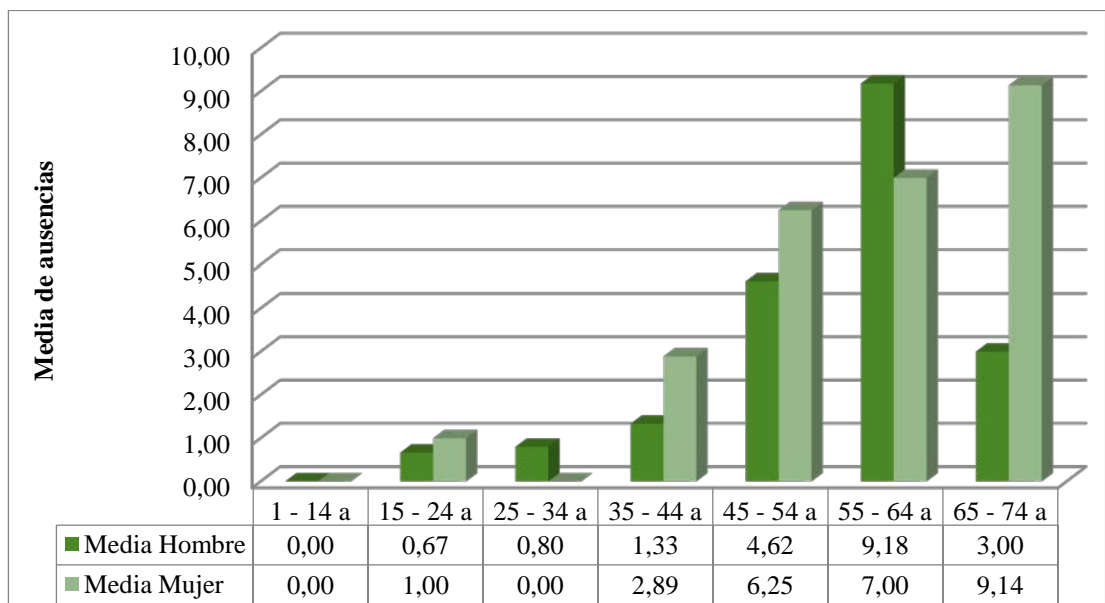
Tabla 27: Distribución de las ausencias dentarias por género y grado de severidad.

En la distribución **por edad** del número de ausencias que el grupo de edad que presentaba una media mayor de piezas dentales ausentes era el de 55 - 64 años, y el que menor número de ausencias presentaba era el de 1- 14 años, que no presentaba ninguna ausencia seguido del de 25 - 34 años, como puede observarse en la Gráfica 53.



Gráfica 53. Distribución por grupos de edad de la media de piezas dentales ausentes.

En cuanto a la distribución de la media de ausencias dentales por **género e intervalos de edad** podemos observar en la Gráfica 54 existe un predominio de las mujeres en cuanto a la media de ausencias, salvo en los grupos de edad entre los 25 a 34 años y los 55 a 64 años. No se registraron ausencias en ninguno de los sexos antes de los 15 años

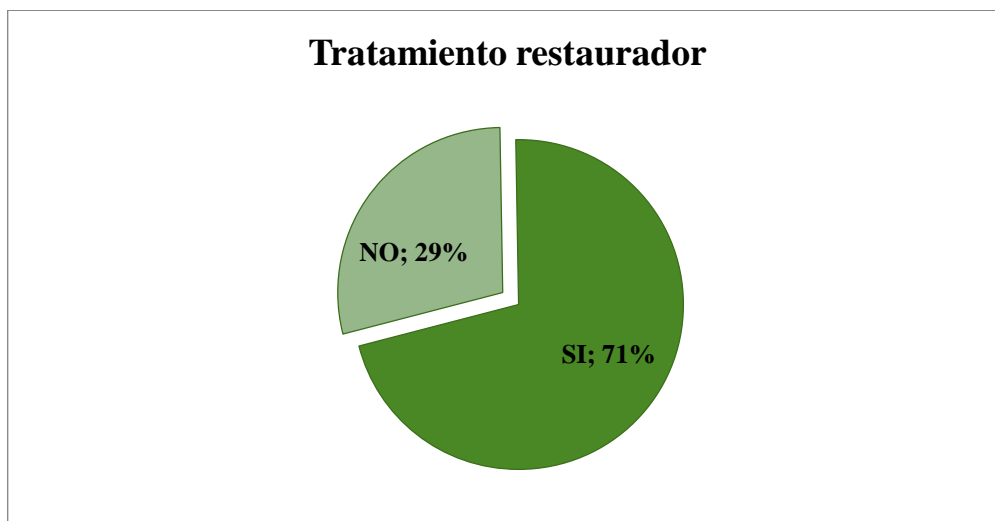


Gráfica 54: Media de ausencias por grupos de edad y género.

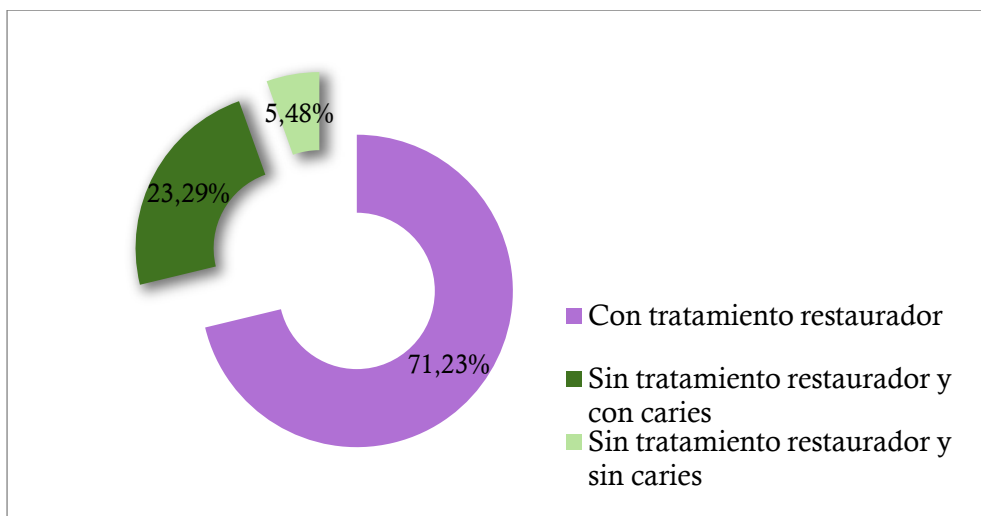
### V.A.4.3 Número de obturaciones.

Este apartado incluye los dientes que han recibido una obturación, o un tratamiento conservador para evitar la progresión de la caries.

En los 73 pacientes que componen la muestra se han registrado 21 enfermos sin ningún tipo de tratamiento conservador realizado (28,77 %), frente a 52 personas a las que se les había realizado al menos una obturación (71,23 %) (Gráfica 55). De los 21 enfermos que no presentaban tratamientos restauradores, 17 (80,95 %) presentaban caries (Gráfica 56). El número máximo de obturaciones en un mismo paciente, fue de 19 dientes restaurados y correspondía a una mujer. Para los hombres el mayor número de restauraciones fue de 15 en un mismo sujeto (Tabla 28).



Gráfica 55. Distribución del tratamiento restaurador.



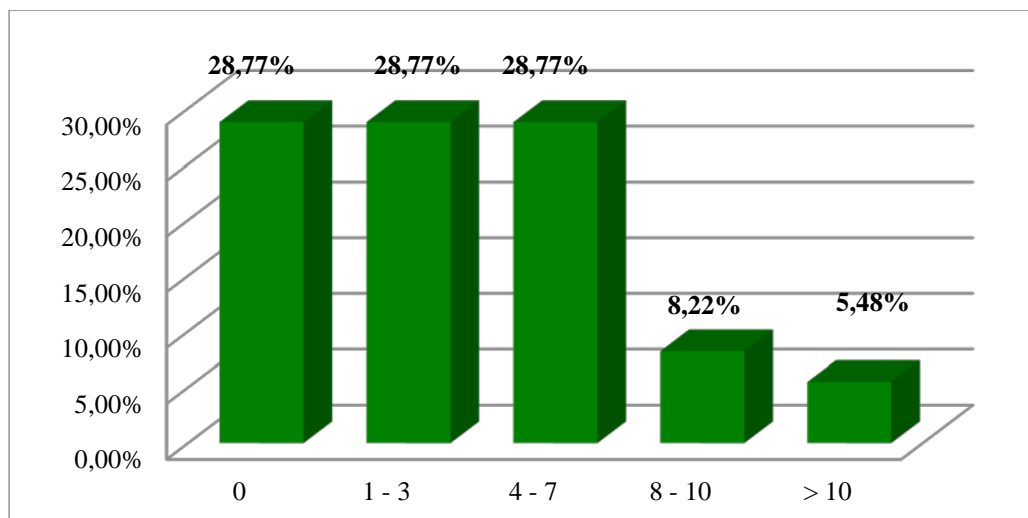
Gráfica 56. Distribución del tratamiento restaurador y la presencia de caries.

La media de obturaciones por paciente, sin tener en cuenta la edad y el sexo, ha sido de 3,68, con un error estándar de 0,480 y una desviación típica de 4,099. Para los varones, la media fue de 2,87, con un error estándar de 0,529, y de 4,62 para las mujeres, con un error estándar de 0,812, como se puede observar en la Tabla 28.

Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	2,87	4,62	3,68
Error estándar de la media	0,529	0,812	0,480
Desviación típica	3,302	4,736	4,099
Valor máximo	15	19	19
Valor mínimo	0	0	0

Tabla 28: Medidas de centralización y dispersión del tratamiento restaurador.

Del total de la muestra 21 pacientes, un 28,77 %, no presentaba ninguna obturación en boca, de los 52 restantes, 21 pacientes (el mismo número) presentaban también entre 1 y 3 obturaciones, y entre 4 y 7 obturaciones, respectivamente, mientras que el 8,22 % (6 pacientes) mostraban 8 - 10 obturaciones en la exploración inicial y 4 pacientes (5,48%) más de 10 obturaciones. (Gráfica 57).



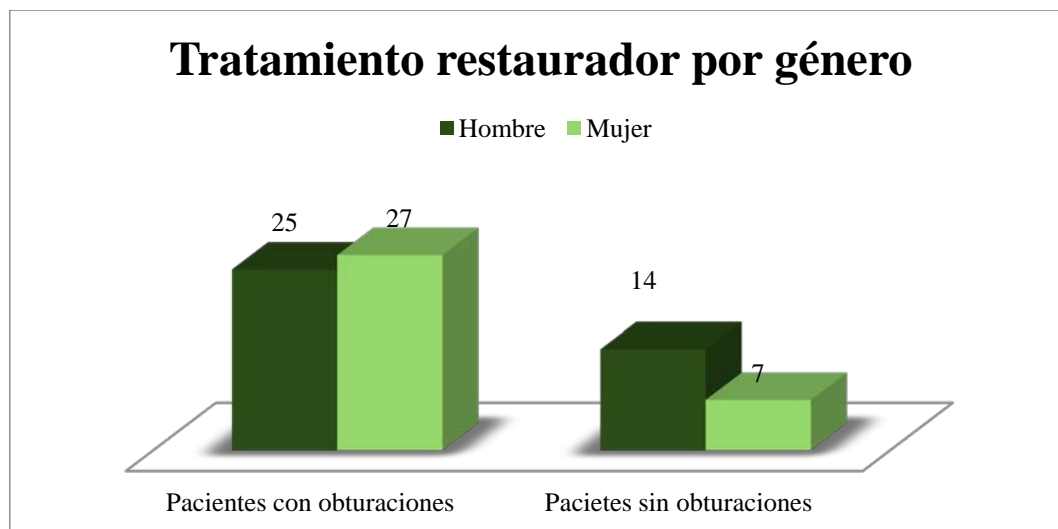
Gráfica 57 :Número de pacientes con obturaciones agrupadas en intervalos.

Al estudiar el número de obturaciones observamos que el número de pacientes sin tratamiento restaurador (28,77 % ) es menor que el número de pacientes con obturaciones (71,23%) y que además este hecho existe en ambos sexos, aunque es superior en varones (Tabla 29 y Gráfico 58)

	Hombre	%	Mujer	%	Total	%
<b>Pacientes con obturaciones</b>	25	34,25%	27	36,99%	52	71,23%
<b>Pacientes sin obturaciones</b>	14	19,18%	7	9,59%	21	28,77%

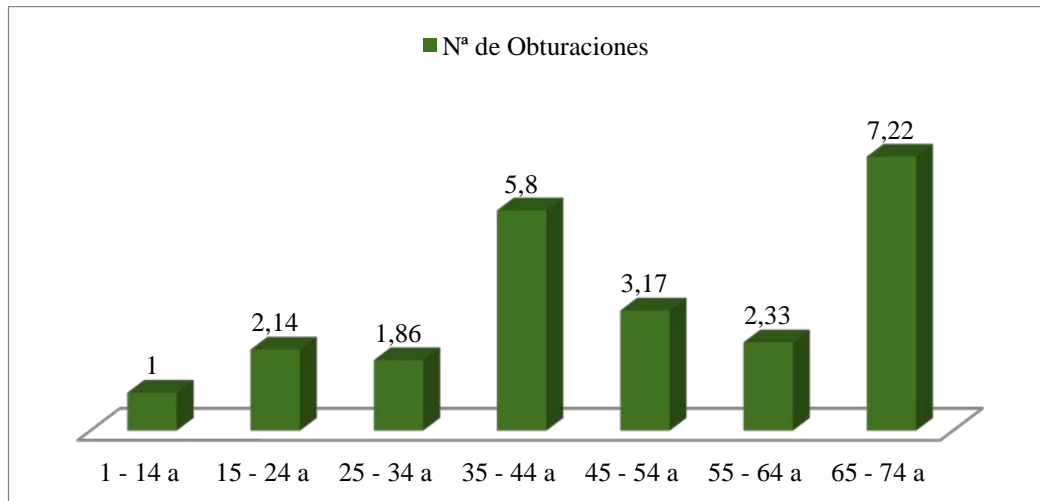
Tabla 29: Distribución de la presencia o no de obturaciones según el género.





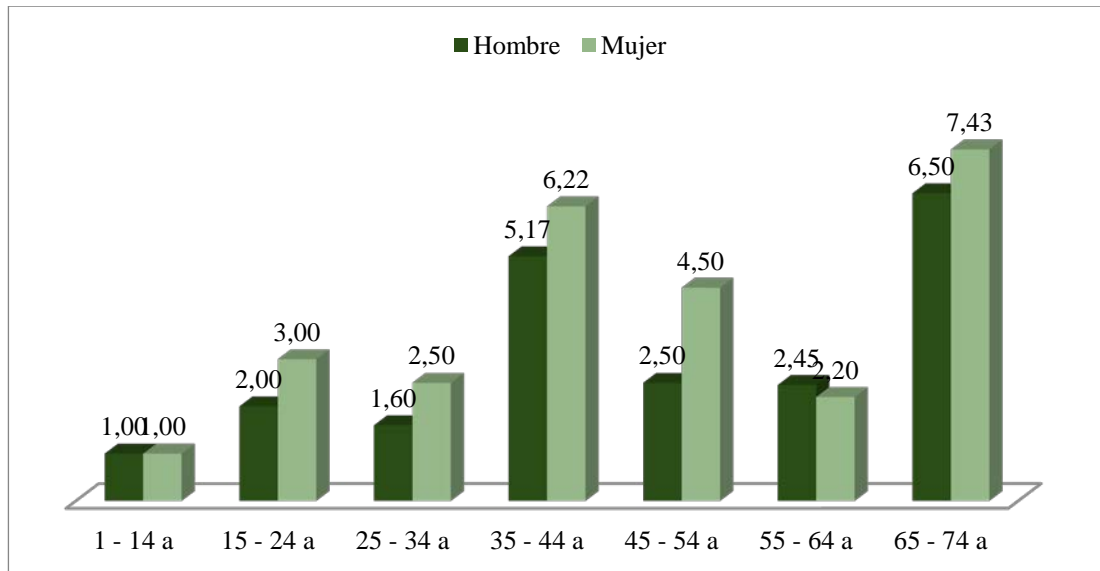
Gráfica 58: Distribución de la presencia o no de obturaciones según el género.

En la distribución del número de obturaciones por **grupos de edad** podemos observar que el mayor número de obturaciones se encuentra en las edades comprendidas entre 65 – 74 años, y el menor entre 1 – 14 años, como se puede comprobar en la Gráfica 59.



Gráfica 59: Número de obturaciones por grupos de edad.

Respecto a la distribución del número de obturaciones por **grupos de edad y género**, podemos observar en la Gráfica 60 que el número de obturaciones en las mujeres sólo era menor que el de los hombres en el grupo de edad de los 55 a los 64 años, siendo igual o mayor en el resto de los grupos.



Gráfica 60: Media del número de obturaciones por grupos de edad y género.

#### V.A.4.4 Índice C.A.O. o C.A.O.D

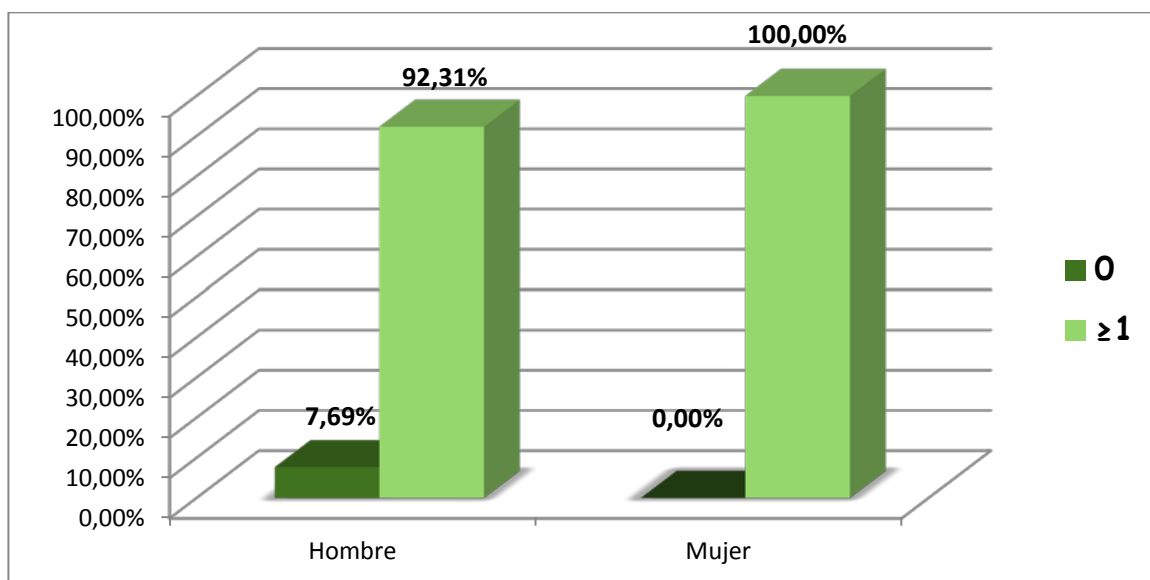
Mediante este índice se mide la prevalencia de caries. Se utiliza como unidad de medida el diente. Puede ser individual o de una población. Si es individual el denominador es la unidad, mientras que si es poblacional el divisor corresponde al número de individuos de dicha población. Así, la fórmula que hemos utilizado es:

$$\text{ÍNDICE C.A.O.D.} = \frac{\text{N}^\circ \text{ Caries} + \text{N}^\circ \text{ Ausencias} + \text{N}^\circ \text{ Obturaciones}}{\text{N}^\circ \text{ de individuos}}$$

En nuestra muestra, el valor 0 se ha encontrado 3 individuos (4,11 %), todos ellos varones, los valores superiores a 0 se han recogido en 70 individuos, lo que representa un 95,89 % del total de la muestra (Tabla 30 y Gráfica 61).

CAOD	Hombre	% (n=73)	Mujer	% (n=73)	Total	% (n=73)
0	3	7,69%	0	0,00%	3	4,11%
≥1	36	92,31%	34	100,00%	70	95,89%
<b>Total</b>	39	53,42%	34	46,58%	73	100,00%

Tabla 30. Distribución del CAOD general y según el género.



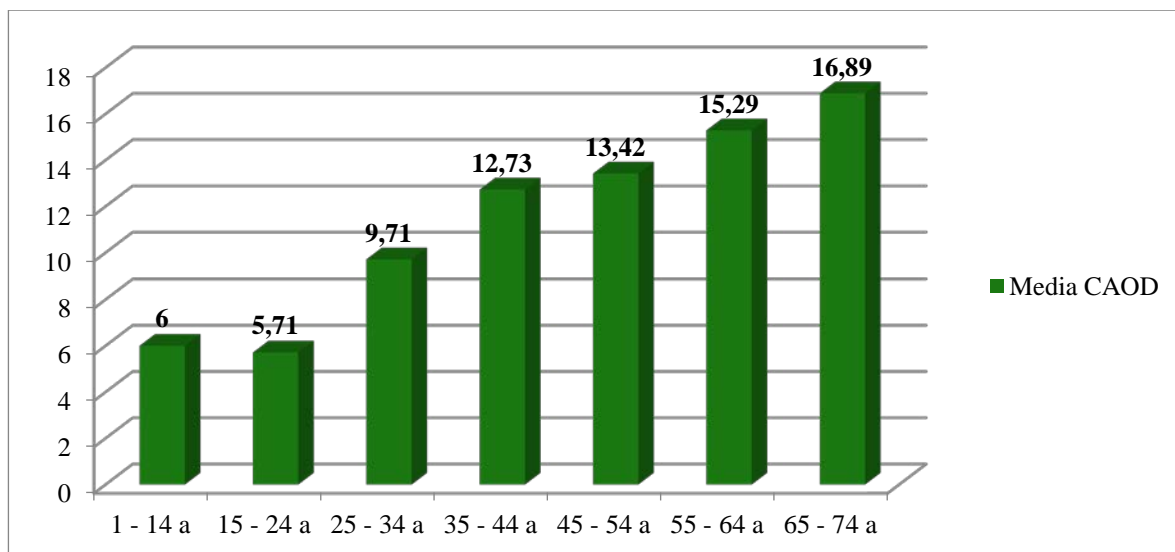
Gráfica 61. CAOD según el género.

El valor medio para el índice C.A.O.D. ha sido de 12,95 con una desviación típica de 7,579. Los valores medios para hombres y mujeres han sido 11,67 y 14,41 respectivamente. El valor máximo que se ha alcanzado en la muestra ha sido de 28 y pertenecía a una mujer (Tabla 31).

Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	11,67	14,41	12,95
Error estándar de la media	1,175	1,132	0,887
Desviación típica	7,335	7,695	7,579
Valor máximo	27	28	28
Valor mínimo	0	1	0

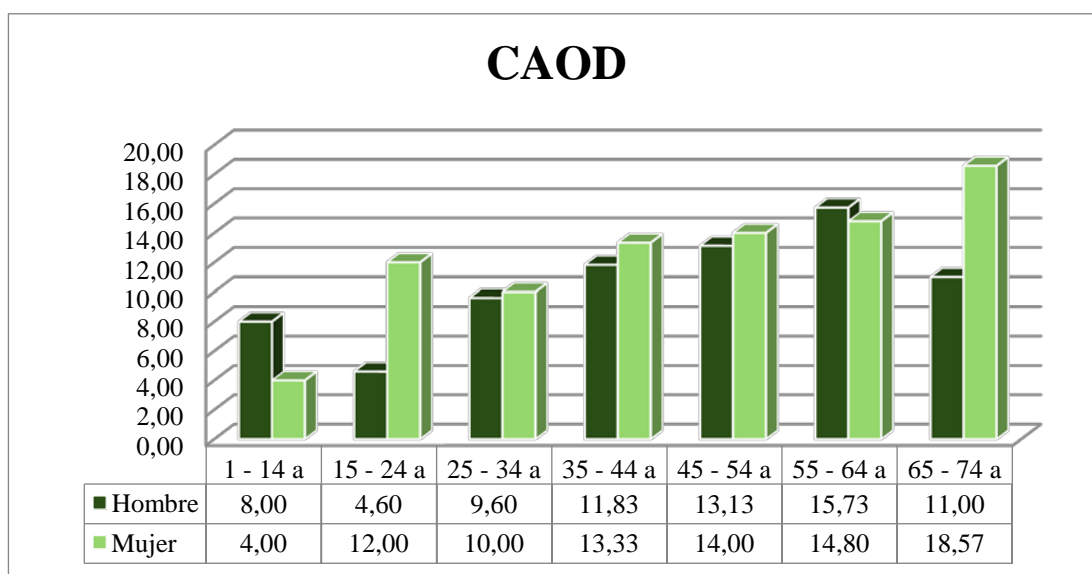
Tabla 31. Medidas de centralización y dispersión del CAOD.

Si analizamos los datos según los intervalos etarios, se observa que el índice C.A.O.D aumenta conforme aumenta la edad a partir de los 24 años (Gráfica 62).



Gráfica 62. Media del CAOD según grupos de edad

Si observamos esta misma distribución del índice CAOD por grupos de edad pero además diferenciando el género en la Gráfica 63 la media es mayor en el grupo de las mujeres en todos los grupos de edad salvo en dos ( 1- 14 años y 55 a 64 años).



Gráfica 63: Media del índice CAOD por grupos de edad y género.

#### V.A.4.5 Índice C.A.O.M

Este índice valora el grado de afectación del molar de los seis años o primer molar permanente. Refleja el número de dientes cariados, obturados y ausentes

teniendo en cuenta sólo, los primeros molares. Su valor máximo es de cuatro. Al igual que el C.A.O.D., el C.A.O.M. puede ser individual o de grupo. Hemos valorado el C.A.O.M. de nuestra muestra mediante la siguiente fórmula:

$$\text{C.A.O.M.} = \frac{\text{N}^\circ \text{ Caries molar} + \text{N}^\circ \text{ Ausencias molar} + \text{N}^\circ \text{ Obturaciones molar}}{\text{N}^\circ \text{ Individuos}}$$

El valor medio del índice C.A.O.M ha sido de 3,11, siendo la desviación típica de 1,161. En cuanto a la distribución por sexos, en el varón la media del C.A.O.M ha sido de 2,95 y para la mujer ligeramente superior, 3,29. (Tabla 32).

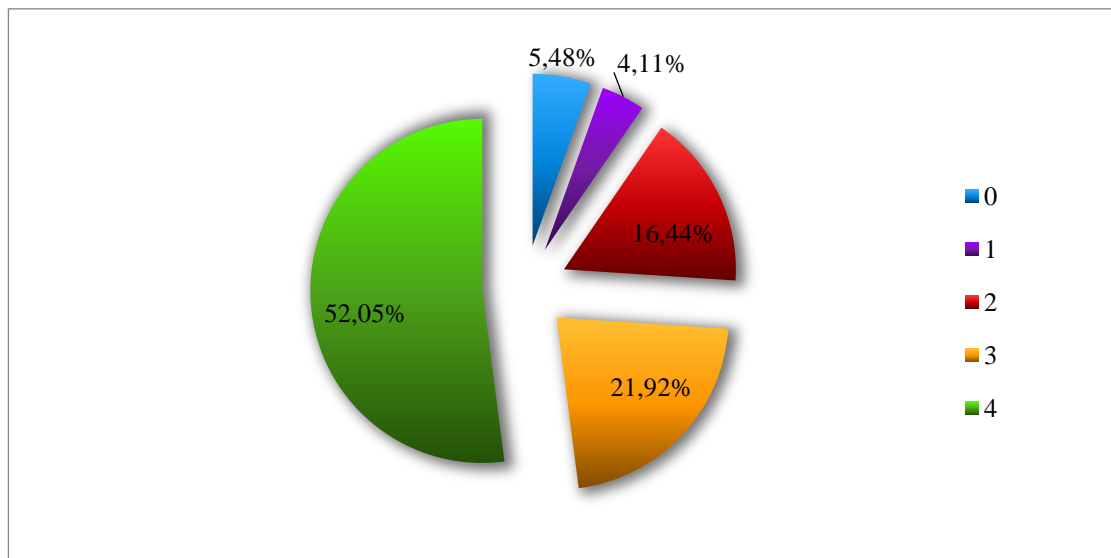
Variable	Hombre	Mujer	Total
<b>Media</b>	2,95	3,29	3,11
<b>Error estándar de la media</b>	0,201	0,177	0,136
<b>Desviación típica</b>	1,255	1,031	1,161
<b>Valor máximo</b>	4	4	4
<b>Valor mínimo</b>	0	0	0

Tabla 32. Medidas de centralización y dispersión del CAOM.

En nuestro estudio sólo 4 individuos presentaban un valor para el C.A.O.M. de 0, lo que representa un 5,48 % del total de los individuos. Un 94,52 % (69 individuos) presentaba, al menos un primer molar cariado, obturado o ausente. Dentro de estos, un 52,05 % de las personas (38 personas) presentaban los cuatro primeros molares afectados, un 21,92 % (16 personas) tres molares afectados, un 16,44% (12 personas) tenían dos molares comprometidos y un 4,11 % (3 personas) un primer molar careado, obturado o ausente (Gráfica 64 y Tabla 34).

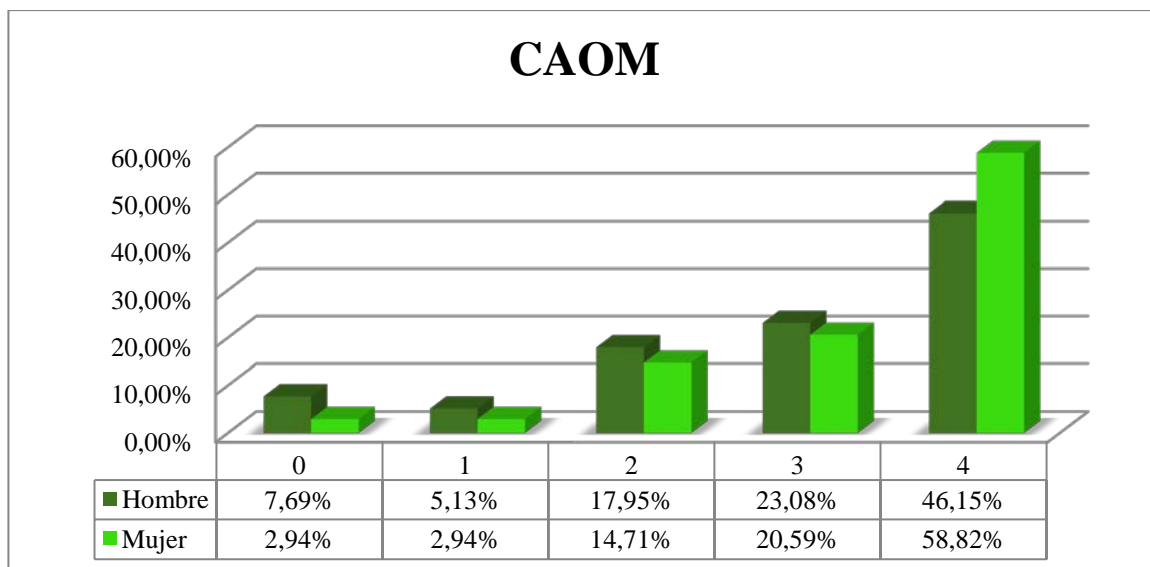
CAOM	Hombre	% (n=73)	Mujer	% (n=73)	Total	% (n=73)
0	3	7,69%	1	2,94%	4	5,48%
1	2	5,13%	1	2,94%	3	4,11%
2	7	17,95%	5	14,71%	12	16,44%
3	9	23,08%	7	20,59%	16	21,92%
4	18	46,15%	20	58,82%	38	52,05%
<b>Total</b>	39	53,42%	34	46,58%	73	100,00%

Tabla 34. Distribución del CAOM por severidad y género.



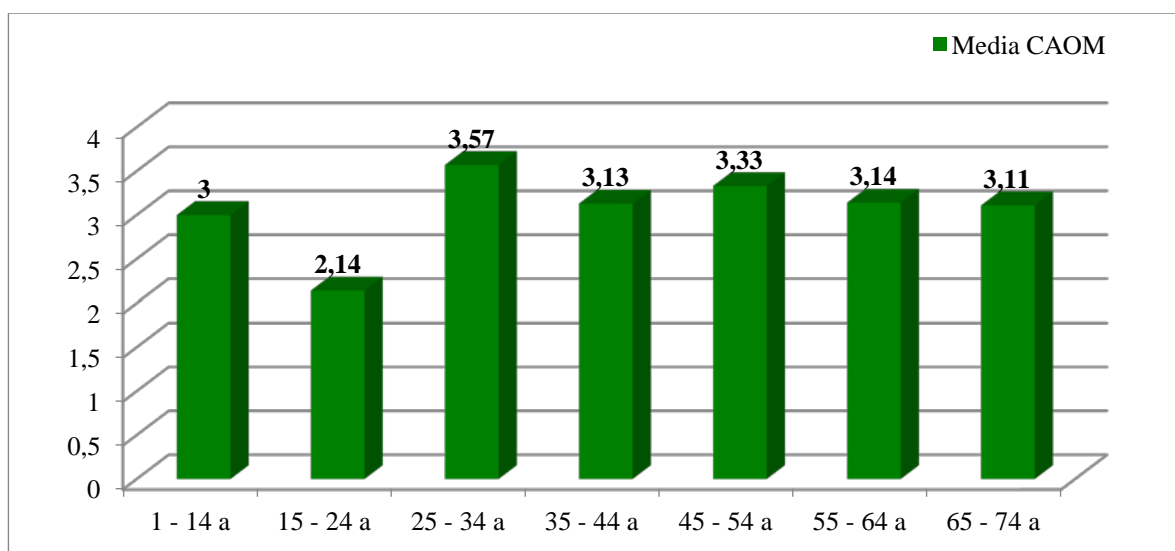
Gráfica 64. Distribución del CAOM según grado de severidad

La distribución por sexos viene reflejada en la Tabla 34 y la Gráfica 65. Los varones predominan sobre las mujeres en todos los valores del índice C.A.O.M., excepto en el valor 4, en el que los datos recogidos en mujeres son ligeramente superiores.



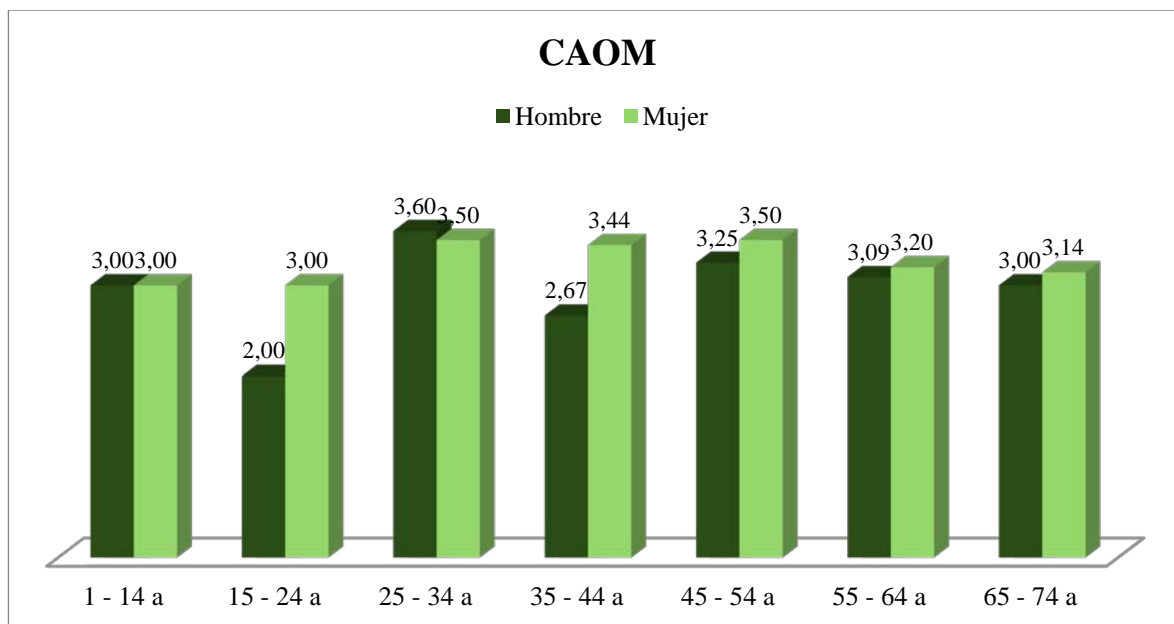
Gráfica 65. CAOM por severidad y género

La distribución por grupos de edad del índice C.A.O.M queda reflejada en la Gráfica 66, observándose una distribución más o menos similar, excepto en el grupo de edades comprendidas entre los 15 – 24 años que es ligeramente inferior.



Gráfica 66. Media del CAOM según grupos de edad

En la Gráfica 67 podemos observar en la distribución por género y por grupos de edad del índice CAOM que dicho índice sólo presenta valores superiores en el grupo de los hombres con respecto a las mujeres en el correspondientes al intervalo de edad entre los 25 a los 34 años.



Gráfica 67: Media del índice CAOM distribuida por género y por grupos de edad.

#### V.A.4.6 Índice C.A.O.S.

Este índice toma como unidad la superficie del diente. De esta forma, es necesario reflejar en él cada superficie afectada por la caries y cada superficie obturada. Para contabilizar las ausencias, se multiplica por cinco cada molar o premolar perdido, y se multiplica por cuatro si la pérdida es de un incisivo o un canino. Su fórmula para poblaciones es:

$$\text{C.A.O.S.} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ superf. Cariadas} + \text{N}^{\circ} \text{ superf. ausentes} + \text{N}^{\circ} \text{ superf. obturadas}}{\text{N}^{\circ} \text{ de individuos}}$$

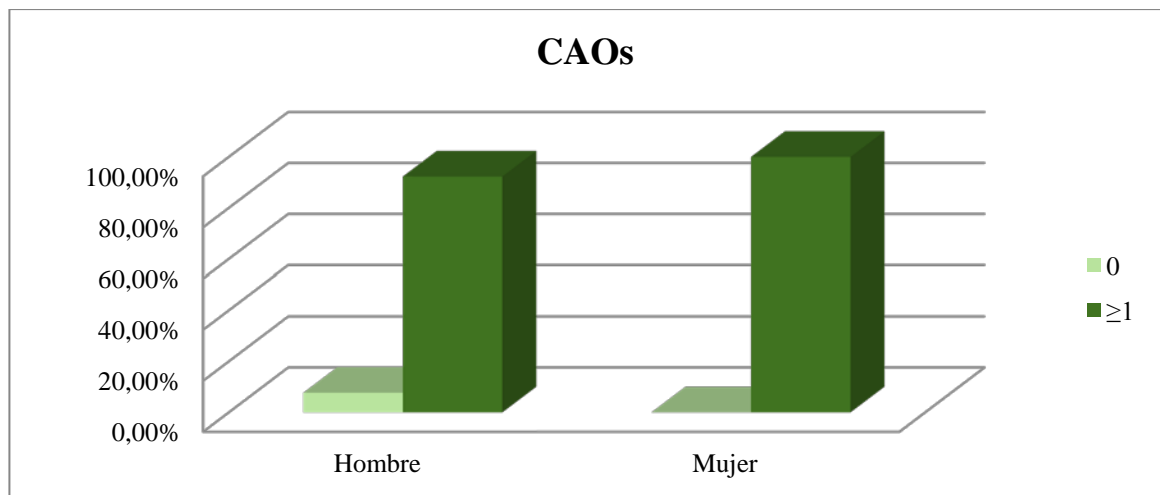
La distribución por género viene reflejada en la Tabla 35 y la Gráfica 67; siendo equivalente a la distribución del índice C.A.O.D. cuando lo analizamos según 2 categorías, afectación o no (Tabla 35 y Gráfica 67). Así, tan solo 3 individuos



presentan el valor 0, es decir, no tiene ninguna superficie afectada por caries, y todos eran varones.

C.A.O.S.	Hombre	%	Mujer	%	Total	%
0	3	7,69%	0	0,00%	3	4,11%
≥1	36	92,31%	34	100,00%	70	95,89%
<b>Total</b>	39	53,42%	34	46,58%	73	100,00%

Tabla 35. Distribución del CAOS por género.



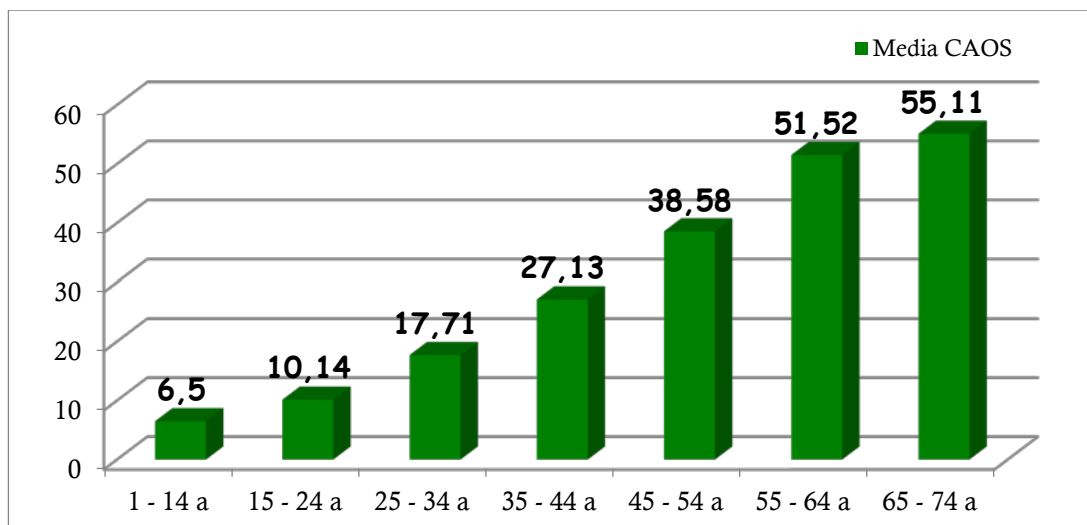
Gráfica 68. CAOS según el género

La media ha sido de 36,38 superficies afectadas, con una desviación típica de 29,493. La media para el varón ha sido de 32,33 y para la mujer de 41,03. El valor máximo ha sido de 128 y pertenecía a un varón (Tabla 36).

Variable	Hombre	Mujer	Total
<b>Media</b>	32,33	41,03	36,38
<b>Error estándar de la media</b>	4,564	5,204	3,452
<b>Desviación típica</b>	28,501	30,346	29,493
<b>Valor máximo</b>	128	119	128
<b>Valor mínimo</b>	0	2	0

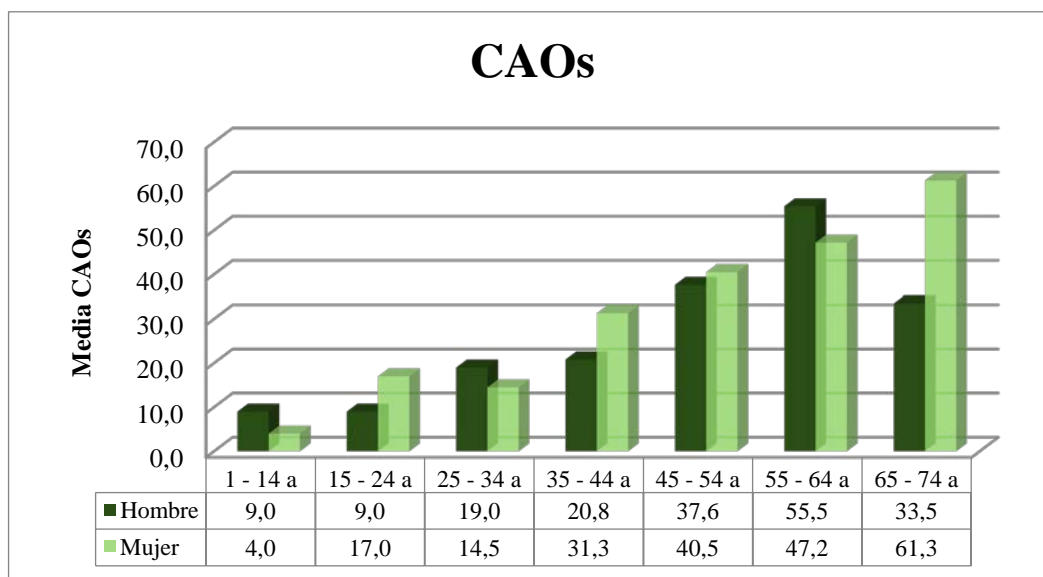
Tabla 36. Medidas de centralización y dispersión del CAOS.

La distribución por grupos de edad del índice C.A.O.S queda reflejada en la Gráfica 69.



Gráfica 69. Media del CAOS según grupos de edad

Si distinguimos dentro de los grupos de edad el género, podemos observar (Gráfica 70) valores superiores para las mujeres con respecto a los hombres en los grupos de edad: 15-24 años; 35 a 44 años, 45 a 54 años y 65 a 74 años, frente a un predominio de los hombres en el resto.



Gráfica 70: Distribución de la media del índice CAOs por grupos de edad y género.

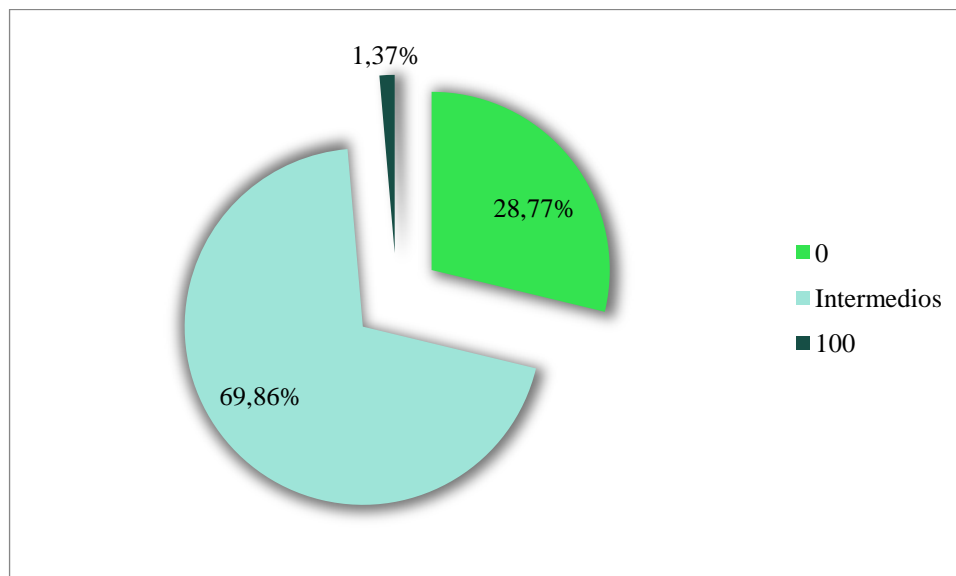
#### V.A.4.7 ÍNDICE DE RESTAURACIÓN (I.R.)

Muestra el grado de dientes obturados, siendo un importante indicador del nivel de atención odontológica de la población estudiada. Lo ideal es que coincida

con el 100%, pues esto indica que todo el índice C.A.O.D. es a costa del componente de obturaciones del mismo. Se calcula:

$$\text{I.R.} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de obturaciones}}{\text{C.A.O.D.}}$$

De los 73 individuos estudiados, 21 (69,86 %) presentaban un valor del índice de restauración de 0. Esto indica, que esos 21 individuos no mostraban ninguna restauración en boca. Tan sólo 1 paciente (1,37 %), una mujer, presentó un índice de restauración del 100%, es decir, todos los dientes afectados por caries estaban restaurados y no existía ninguno con caries activa, ni ausente en esa persona (Gráfica 71 y Tabla 37).

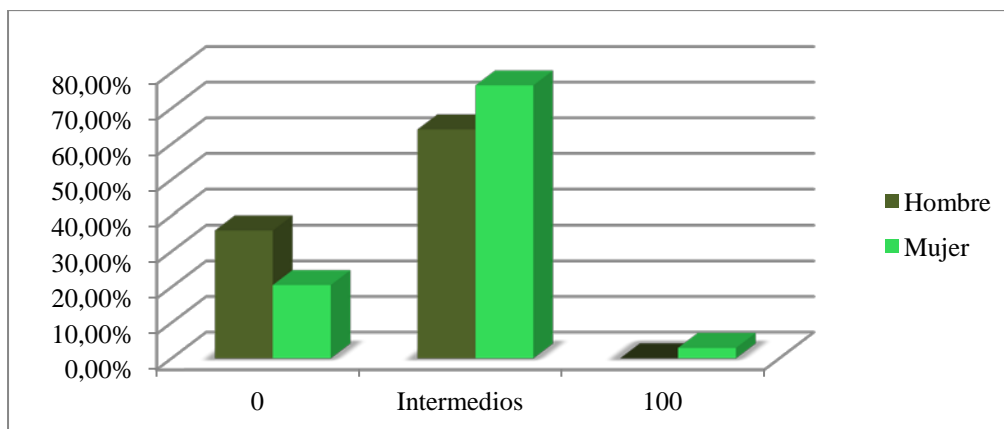


Gráfica 71. Distribución del Índice de restauración

La distribución por género viene reflejada en la Tabla 37 y Gráfica 72. El valor 0 predomina en los hombres, y tanto los valores intermedios como altos en las mujeres, perteneciendo el valor 100 a una mujer.

I. R.	Hombre	% (n=73)	Mujer	% (n=73)	Total	% (n=73)
<b>0</b>	14	35,90%	7	20,59%	21	28,77%
<b>Intermedios</b>	25	64,10%	26	76,47%	51	69,86%
<b>100</b>	0	0,00%	1	2,94%	1	1,37%
<b>Total</b>	39	53,42%	34	46,58%	73	100,00%

Tabla 37. Distribución del Índice de restauración por género.



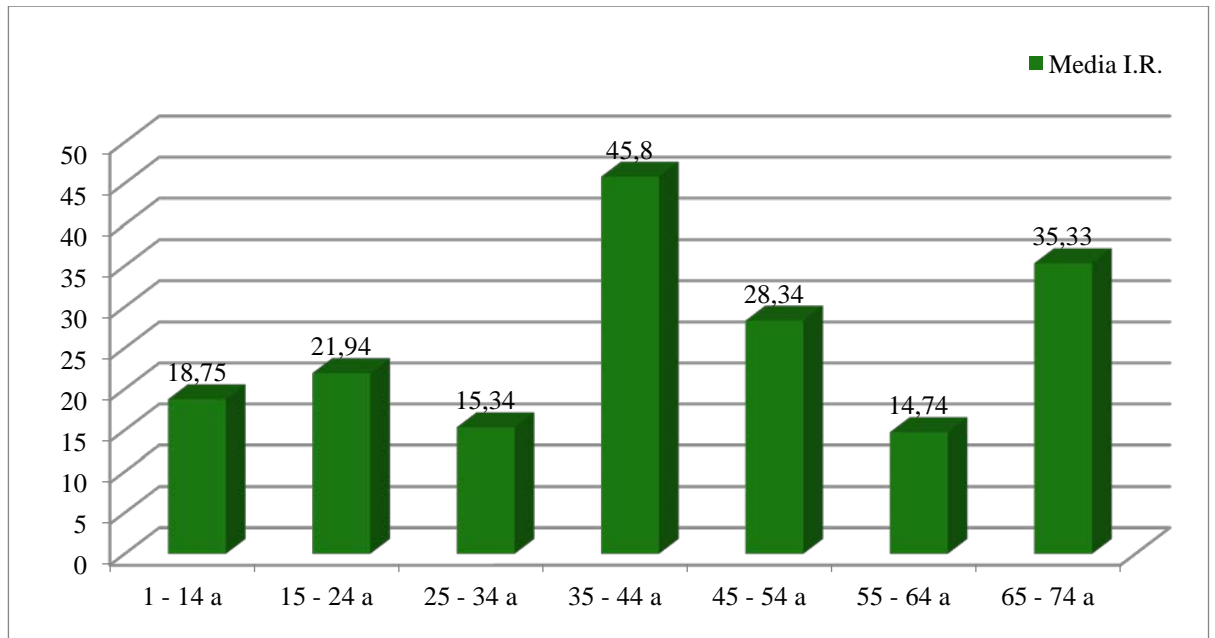
Gráfica 72. Índice de restauración según género

La media para el índice de restauración ha sido de 26,75, siendo la desviación típica de 26,61. La distribución según el género refleja un índice de restauración mayor en mujeres (30,22) que en hombres (23,73). Además encontramos que el valor máximo para este índice en la mujer es de 100, que es el valor máximo al que llega este índice, mientras que en los varones el valor máximo que encontramos es de 77 (Tabla 38).

Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	23,73	30,22	26,75
Error estándar de la media	4,001	4,877	3,12
Desviación típica	24,989	28,436	26,661
Valor máximo	77	100	100
Valor mínimo	0	0	0

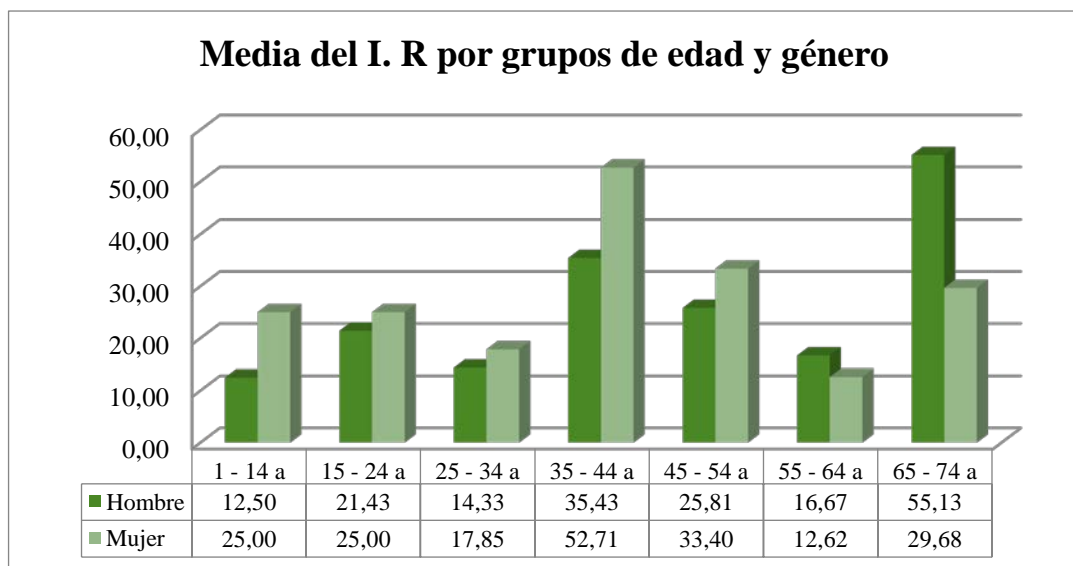
Tabla 38. Medidas de centralización y dispersión del IR.

En la Gráfica 73 se expone la distribución del índice de restauración según los grupos de edad.



Gráfica 73. Índice de restauración según grupos de edad

Respecto a la distribución por grupos de edad y género del índice de restauración en los pacientes del estudio, se puede observar en la Gráfica 74 es mayor en las mujeres en todos los grupos de edad excepto en los dos últimos, de los 55 a los 74 años.



Gráfica 74: Media del Índice de restauración por grupos de edad y género.

## V.A.5 PATOLOGÍA PERIODONTAL

### V.A.5.1 Índice de placa de O'Leary y cols. (I.P.)

De la muestra estudiada, sólo a 65 (89,04%) pacientes se les pudo hacer el índice de placa. El valor medio del Índice placa para los 65 individuos estudiados ha sido de 84,45, con una desviación típica de 22,39. Para los varones la media fue de 82,75 con un error de 4,288 y para las mujeres de 86,31, con un error de 3,478 (Tabla 39).

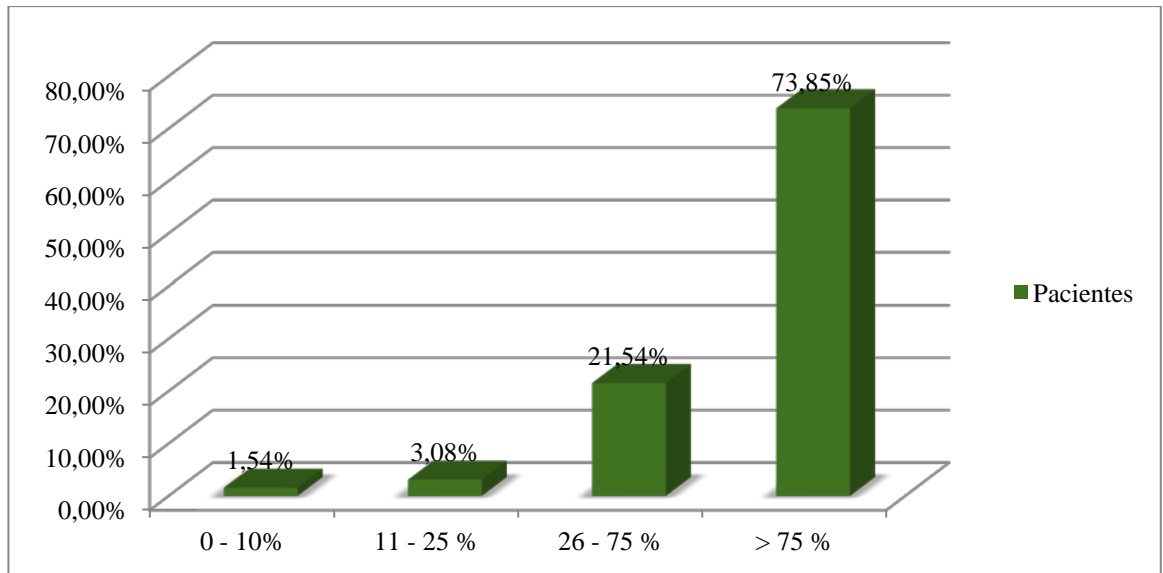
Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	82,75	86,31	84,45
Error estándar de la media	4,288	3,478	2,777
Desviación típica	25,003	19,363	22,39
Valor máximo	100	100	100
Valor mínimo	0	23	0

Tabla 39: Medidas de centralización y dispersión del I. P.

Únicamente 1 enfermo (1,54 %) presentaba todas sus superficies dentales libres de placa bacteriana, el resto de los pacientes( 98,6 %) de la muestra en los que se registró el I. P. La mayoría de los pacientes, un 73,85 % (48 pacientes) presentaba valores superiores al 75 % de las superficies dentales afectadas, el 21,54 %(14 pacientes) tenían entre 25-75 % de afectación, mientras que los valores entre 11 – 25 % y del 0 -10 % de las superficies afectadas se correspondían con un 3,08% (2 pacientes) y un 1,54 % (1 paciente) de los individuos de la muestra respectivamente. En cuanto a la distribución por género, el I. P es ligeramente superior en los hombres en los valores más elevados. (Tabla 40, Gráfica 75)

I.P.	Hombre	% (n=73)	Mujer	% (n=73)	Total	% (n=73)
0 - 10%	1	1,54%	0	0,00%	1	1,54%
11 - 25 %	1	1,54%	1	1,54%	2	3,08%
26 - 75 %	7	10,77%	7	10,77%	14	21,54%
> 75 %	25	38,46%	23	35,38%	48	73,85%
<b>Total</b>	34	52,31%	31	47,69%	65	100,00%

Tabla 40. Distribución de los valores de I.P agrupados por sexo.



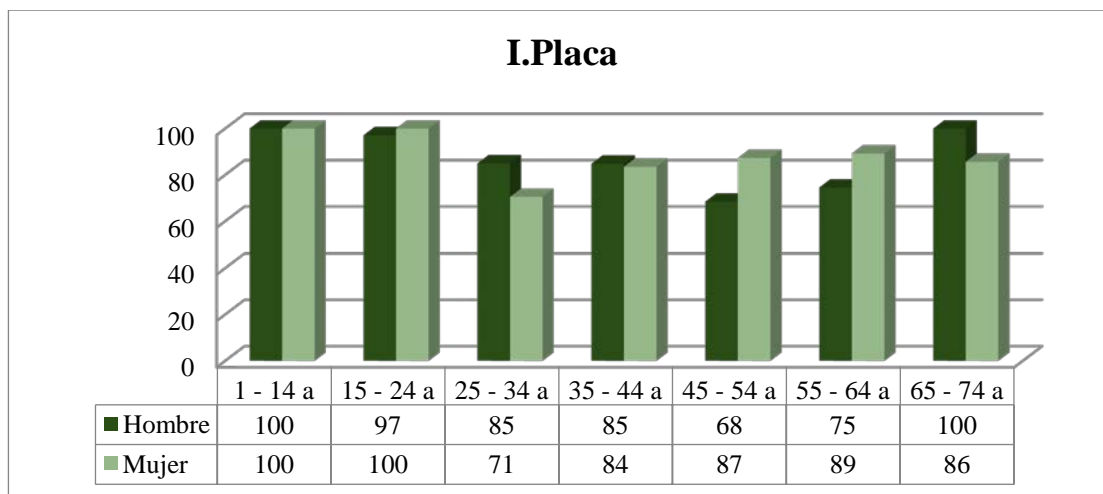
Gráfica 75. Distribución de los valores de I.P agrupados en intervalos.

Lamentablemente, las medias del I.P de todos los intervalos, se encuentran muy próximas a 100, sobre todo en los grupos de 1-14 años y en el de 15 - 24 años, superando en todos ellos el valor de 95% de placa bacteriana. (Tabla 41).

Grupo de edad	Nº de pacientes valorados	% pacientes valorados	Media I. P.
<b>1 - 14 a</b>	2	3,08%	100,00%
<b>15 - 24 a</b>	7	10,77%	97,53%
<b>25 - 34 a</b>	6	9,23%	80,17%
<b>35 - 44 a</b>	14	21,54%	84,08%
<b>45 - 54 a</b>	10	15,38%	76,01%
<b>55 - 64 a</b>	18	27,69%	81,90%
<b>65 - 74 a</b>	8	12,31%	89,25%

Tabla 41. Distribución del I.P por intervalos de edad.

Si diferenciamos en la distribución por grupos de edad y por género, podemos observar (Gráfica 76) una distribución bastante similar en ambos géneros



Gráfica 76: Distribución de la media del Índice de placa por grupos de edad y género.

### V.A.5.2 Índice de necesidades de tratamiento periodontal (C.P.T.I.N.).

De los 73 individuos explorados, algunos carecían de determinados dientes. Para que un sextante pueda ser explorado mediante el C.P.I.T.N., necesitan existir al menos dos dientes en boca en dicho sextante. Debido a esto, en algunos individuos de nuestro estudio, determinados sextantes no pudieron ser explorados. Cuando en la tabla aparece una X, nos referimos a que ese sextante ha sido excluido, bien porque no podía ser evaluado, debido a que le faltaba alguna pieza, o bien porque no pudo realizarse el sondaje periodontal por diferentes motivos de salud (trastornos de la hemostasia por la enfermedad, en pleno ciclo de QT, etc...).

En la Tabla 42 podemos observar la siguiente distribución:

Para todos los sextantes superiores, el valor predominante ha sido el 0 (sano, ausencia de signos patológicos), seguido por el valor 1 (hemorragia al sondaje suave).

El sextante que comprende los incisivos y caninos (sextante 2°) no se ha observado ningún paciente que presentara valor 4 (bolsa igual o mayor de 5,5 mm)

En los sextantes 1° y 3°, que incluyen los molares, es donde más bolsas periodontales (valores 3 y 4) se han registrado. Dentro de estas, han predominado las



bolsas moderadas (valor 3) sobre las severas (valor 4). Igualmente han sido los que mayor número de sextantes excluidos para su valoración se han encontrado.

Valores	Sextante 1º	%	Sextante 2º	%	Sextante 3º	%
<b>0</b>	23	31,51%	30	41,10%	18	24,66%
<b>1</b>	14	19,18%	18	24,66%	17	23,29%
<b>2</b>	8	10,96%	7	9,59%	10	13,70%
<b>3</b>	9	12,33%	7	9,59%	10	13,70%
<b>4</b>	1	1,37%	0	0,00%	1	1,37%
<b>X</b>	18	24,66%	11	15,07%	17	23,29%

Nota: X = sextantes excluidos por falta de dientes

Tabla 42: Distribución de los valores del C.P.T.I.N. en los sextantes superiores.

La distribución por géneros viene reflejada en la Tabla 43.

C.P.I.T.N. (Sextantes superiores)															
	1º Sextante*					2º Sextante**					3º Sextante***				
Valor	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
<b>Hombre</b>	10	10	6	6	1	13	10	4	5	0	8	6	7	7	0
<b>%</b>	13,70	13,70	8,22	8,22	1,37	17,81	13,70	5,48	6,85	0,00	10,96	8,22	9,59	9,59	0,00
<b>Mujer</b>	13	4	2	3	0	17	8	3	2	0	10	11	3	3	1
<b>%</b>	17,81	5,48	2,74	4,11	0,00	23,29	10,96	4,11	2,74	0,00	13,70	15,07	4,11	4,11	1,37
<b>Total</b>	23	14	8	9	1	30	18	7	7	0	18	17	10	10	1
<b>%</b>	31,51	19,18	10,96	12,33	1,37	41,10	24,66	9,59	9,59	0,00	24,66	23,29	13,70	13,70	1,37

NOTA: Pacientes con sextantes excluidos \* Varones: 12 / Mujeres: 6; \*\* Varones 7 / Mujeres 4; \*\*\* Varones 11 / Mujeres 6

Tabla 43. Distribución del CPITN según el género en los sextantes superiores.

En cuanto a los tres sextantes inferiores (Tabla 44), el valor predominante, al igual que en los sextantes superiores, es el 0 (sano, ausencia de signos patológicos), junto con el de los sextantes excluidos para el 4° y 6° sextante (zona en la que se encuentran los molares). El siguiente valor predominante en ellos ha sido el 1 (existe sangrado al sondar. No hay cálculo ni obturaciones desbordantes), mientras que en el 5° sextante ha sido el valor 2 (existe sangrado al sondar y además presencia de sarro y/o obturaciones desbordantes). En todos los sextantes inferiores el valor que menos se ha presentado ha sido el 4 (bolsa periodontal de 5,5 mm o más), encontrándose un solo caso en el 6° sextante.

Al igual que en los sextantes superiores, en los tres sextantes inferiores, predominan las bolsas moderadas (3-5 mm) sobre las bolsas severas (iguales o mayores a 6 mm), aunque en los sextantes inferiores se dan muchas menos bolsas severas (1,37 %) que en los superiores (2,74 %).

Valores	Sextante 4°	%	Sextante 5°	%	Sextante 6°	%
<b>0</b>	18	24,66%	21	28,77%	15	20,55%
<b>1</b>	16	21,92%	14	19,18%	16	21,92%
<b>2</b>	6	8,22%	17	23,29%	6	8,22%
<b>3</b>	15	20,55%	8	10,96%	15	20,55%
<b>4</b>	0	0,00%	0	0,00%	1	1,37%
<b>X</b>	18	24,66%	13	17,81%	20	27,40%

Nota: X = sextantes excluidos por falta de dientes

Tabla 44: Distribución de los valores del C.P.T.I.N. en los sextantes superiores del estudio global

El 6° sextante ha sido el que de todos, mayor número de sextantes excluidos ha presentado (sextantes que no han podido ser evaluados)

La distribución por sexo de los sextantes inferiores viene reflejada en la Tabla 45.

:

	C.P.I.T.N. (Sextantes inferiores)														
	4º Sextante*					5º Sextante**					6º Sextante***				
Valor	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Hombre	9	7	3	11	0	11	7	9	5	0	8	5	5	9	1
%	12,33%	9,59%	4,11%	15,07%	0,00%	15,07%	9,59%	12,33%	6,85%	0,00%	10,96%	6,85%	6,85%	12,33%	1,37%
Mujer	9	9	3	4	0	10	7	8	3	0	7	11	1	6	0
%	12,33%	12,33%	4,11%	5,48%	0,00%	13,70%	9,59%	10,96%	4,11%	0,00%	9,59%	15,07%	1,37%	8,22%	0,00%
Total	18	16	6	15	0	21	14	17	8	0	15	16	6	15	1
%	24,66%	21,92%	8,22%	20,55%	0,00%	28,77%	19,18%	23,29%	10,96%	0,00%	20,55%	21,92%	8,22%	20,55%	1,37%

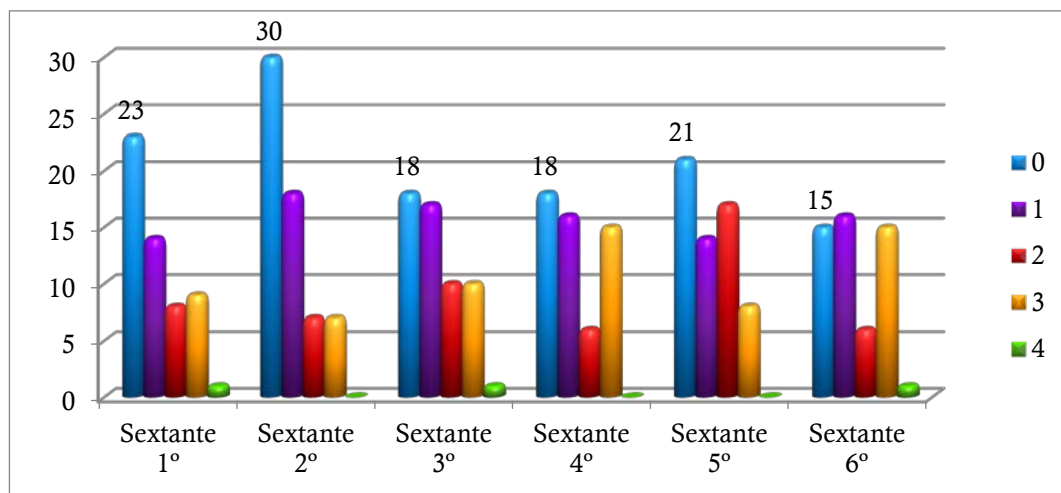
Nota: Pacientes con sextantes excluidos: \* Varones: 9 / Mujeres: 9; \*\* Varones: 7 / Mujeres: 6; \*\*\* Varones: 9 / Mujeres: 9

Tabla 45. Distribución del CPITN según el género en los sextantes inferiores.

De los seis sextantes, el que peor salud periodontal presentaba, y por tanto mayores necesidades de tratamiento, ha sido el 6°. El sextante que menos necesidades de tratamiento ha precisado ha sido el 2°, a pesar de que ha sido el sextante en el que más NT 1 (instrucciones de higiene oral) se han dado. (Tabla 46 y Gráfica 77)

Valores	Sextante 1º	Sextante 2º	Sextante 3º	Sextante 4º	Sextante 5º	Sextante 6º	TOTAL
0	23	30	18	18	21	15	125
1	14	18	17	16	14	16	95
2	8	7	10	6	17	6	54
3	9	7	10	15	8	15	64
4	1	0	1	0	0	1	3
X	18	11	17	18	13	20	97
<b>Total</b>	<b>73</b>	<b>73</b>	<b>73</b>	<b>73</b>	<b>73</b>	<b>73</b>	<b>438</b>

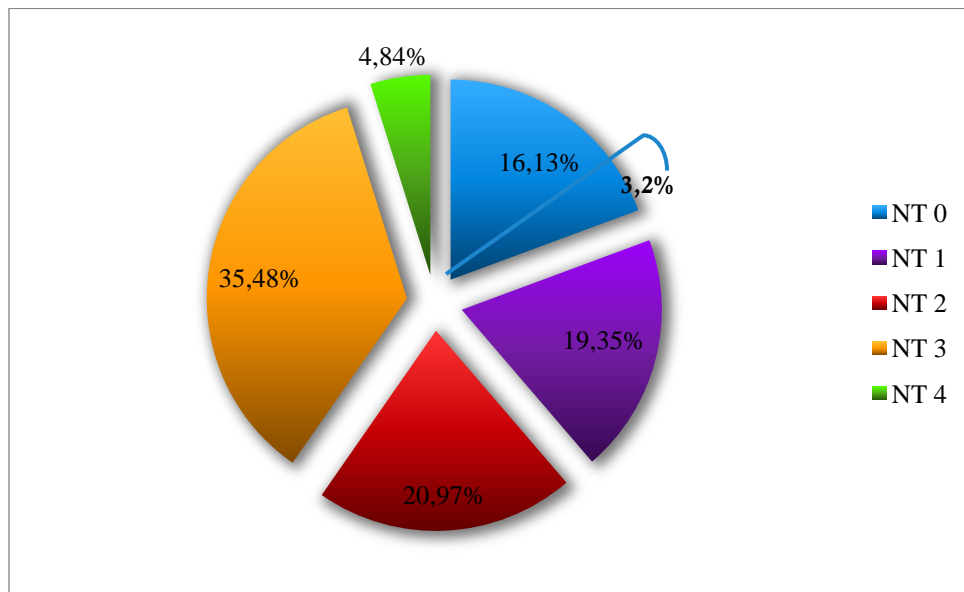
Tabla 46. CPITN de los seis sextantes



Gráfica 77. CPITN de los seis sextantes

Si analizamos las necesidades de tratamiento tomando como elemento de análisis los individuos de la muestra y no los sextantes, tenemos un total de 62 pacientes tras no considerar los 11 pacientes con sextantes excluidos o no valorados. De esta muestra (Gráfica78) tan solo 10 personas (16,12 %) de todas las estudiadas, presentaba todos sus tejidos periodontales sanos (valor 0 en los seis sextantes) y por lo tanto no precisaba ningún tipo de tratamiento periodontal (NT 0). Dos individuos (3,22 %) presentaban todos sus sextantes explorados sanos, pero también presentaban sextantes excluidos. Un 19,35 % de los individuos (12 personas),

requerían una mejora de la higiene oral (NT 1), mientras que un 20,97 % (13 personas) precisaban además una tartrectomía (NT 2). En 22 individuos (35,48 %) de la muestra era necesario realizar, además de los tratamientos antes mencionados, raspado y alisado radicular al menos en algún sextante de su boca (NT 3). Por último un 4,84 % de los individuos (3 personas), precisaban además IHO + tartrectomía + cirugía periodontal como mínimo en uno de los seis sextantes (NT 4).



Gráfica 78. Distribución de las necesidades de tratamiento periodontal.

## V.A.6 PATOLOGÍA SALIVAL

### V.A.6.1 Test de saliva global basal (TSG I)

El test de saliva global basal (TSG I) mide la cantidad de saliva que produce el individuo en condiciones basales. Debido a diversas circunstancias, ajenas a nuestra voluntad, no se les pudo realizar dicho test a todos los pacientes de la muestra, y solo se les realizó a 71 pacientes, 37 varones y 34 mujeres.

La media global, de milímetros empapados, para la TSG I fue de 45,65, con una desviación típica de 22,629 y un rango con valores mínimos y máximos de 6 y 110 milímetros, respectivamente. La media en varones fue de 47,97, con una desviación típica de 22,815 mientras que en mujeres fue de 43,06, con una desviación típica de 22,473 (Tabla 47 y 48).

Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	47,97	43,06	45,65
Error estándar de la media	3,701	3,854	2,667
Desviación típica	22,815	22,473	22,629
Valor máximo	110	90	110
Valor mínimo	7	6	6

Tabla 47 : Medidas de centralización y dispersión del TSG I

TSG I	Hombre	Mujer	Total
1 - 14 a	63	25	44
15 - 24 a	49,5	46	49
25 - 34 a	47,2	42,5	45,85
35 - 44 a	50,16	59,55	55,8
45 - 54 a	56	50,75	54,25
55 - 64 a	42,23	40,2	41,26
65 - 74 a	28	23,85	24,77

Tabla 48: Media de TSG I en los pacientes de la muestra distribuidos por grupos de edad y sexo.

### V.A.6.2 Test de saliva global estimulada (TSG II)

Este test mide la cantidad de saliva producida por el paciente tras administrarle un estímulo, y fue realizado en 37 varones y 34 mujeres. La media global, de milímetros empapados para la TSG II fue de 73,69, con una desviación típica de 35,617 y un rango con valores mínimo y máximo de 5 a 165 milímetros, respectivamente. La media en varones fue de 75,19 con una desviación típica de 37,762, siendo en mujeres la media de 72,06, con una desviación típica de 33,616 (Tabla 49 y 50). Hubo un varón que tuvo menos saliva que el TSGI, en cambio el valor mínimo en mujeres aumentó.

Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	75,19	72,06	73,69
Error estándar de la media	6,208	5,765	4,227
Desviación típica	37,762	33,616	35,617
Valor máximo	160	165	165
Valor mínimo	5	22	5

Tabla 49 : Medidas de centralización y dispersión del TSG II.

Grupo de edad	Hombre	Mujer	Total
1 - 14 a	25	75	50
15 - 24 a	72,16	76	72,71
25 - 34 a	94	73,5	88,14
35 - 44 a	71,66	88,88	82
45 - 54 a	73,5	62,5	69,83
55 - 64 a	67,6	66	66,8
65 - 74 a	160	63,14	75,25

Tabla 50: Media de TSG II en los pacientes de la muestra distribuidos por grupos de edad y sexo.



### V.A.6.3 pH

En cuanto a los valores del pH salival, la media fue de 5,79 y una desviación típica de 0,504. Los valores mínimos y máximos fueron de 5 y 7,5, respectivamente. Esta medida se analizó en 39 varones y 33 mujeres.

En cuanto a la distribución por sexos, los varones sitúan la media de pH salival en 5,81, con un desviación típica de 0,491. La media obtenida en el grupo de las mujeres ha sido un valor de 5,77 con desviación típica de 0,528. (Tabla 51).

Variable	Hombre	Mujer	Total
Media	5,81	5,77	5,79
Desviación típica	0,491	0,528	0,504
Valor máximo	7	7,5	7,5
Valor mínimo	5	5	5

Tabla 51: Medidas de centralización y de dispersión del pH

### **V.A.7 SITUACIÓN Y NECESIDAD DE TRATAMIENTO DE LOS DIENTES PREVIO AL TPH.**

Los datos sobre las necesidades de tratamiento tienen gran valor a nivel regional y nacional porque proporcionan la base para calcular el personal que se requiere y el costo de un programa de salud bucodental.

Pueden existir diferencias entre los profesionales a la hora de establecer cual es la necesidad de tratamiento más adecuada para un diente y, por extensión, para un paciente y una población. Este hecho, depende de una variedad de factores tales como, la formación y capacidad del dentista para satisfacer las demandas de asistencia de salud bucodental, la aptitud y actitud profesional, o las técnicas de tratamiento que se realizan en el ámbito en el que dicho profesional ejerce su práctica. Por ello, puede haber amplias diferencias en los resultados obtenidos por los examinadores en distintas zonas, e incluso en la misma zona, respecto a los procedimientos terapéuticos necesarios para la recuperación de la salud bucodental. Es por ello, que se recomienda que los examinadores utilicen su propio juicio clínico al decidir el tipo de terapéutica que sería más conveniente, basándose en lo que sería el tratamiento probable para la persona media de esa comunidad. Igualmente se usa el Índice kappa para valorar la concordancia y la calibración de los observadores.

Los criterios que se han utilizado han sido los siguientes (Organización Mundial de la Salud. Encuestas de salud bucodental. Métodos básicos. 4a ed. Ginebra: OMS; 1997.):

- Sano: No precisa ningún tratamiento.
- Tratamiento restaurador: Necesita una obturación, ya sea de una fisura, de una superficie o de más de una superficie, o bien precisa una corona a fin de tratar una caries inicial, primaria o secundaria, la decoloración de un diente o un defecto del desarrollo, tratar lesiones producidas por traumatismo, erosión o abrasión o sustituir obturaciones o sellados insatisfactorios.
- Tratamiento pulpar y restauración: El diente probablemente necesita cuidado de la pulpa antes de la restauración con una obturación o una corona, debido a la presencia de una caries profunda y amplia, o a la mutilación o traumatismo del diente.

- Exodoncia: Se ha registrado un diente como “indicado para la extracción” cuando:

- a) La caries ha destruido tanto el diente que no se puede restaurar.
- b) La enfermedad periodontal ha avanzado hasta el punto de que el diente está móvil, doloroso o disfuncional y que, según el juicio clínico del examinador, no se puede reconducir hasta una situación funcional.
- c) El diente necesita extraerse por motivos prostodóncicos.
- d) La extracción es necesaria por motivos ortodóncicos o cosméticos.
- e) Debido a la inclusión del diente.

- Tratamiento periodontal: El diente precisa tratamiento periodontal bien por la existencia de tártaro supra o subgingival o de bolsas periodontales.

- Prótesis: Se ha registrado la necesidad percibida de prótesis, según las ausencias dentarias que no habían sido repuestas y que precisaban de este tratamiento rehabilitador para mejorar la función y/o la estética del aparato estomatognático.

A continuación se muestran los tratamientos necesarios que precisaban los pacientes de la muestra, para alcanzar un nivel de salud óptimo que permitiera afrontar con garantías el TPH al cual iban a ser sometidos, junto con el tratamiento prostodóncico.

### V.A.7.1 Incisivos.

El grupo de incisivos y caninos es el que menos necesidades de tratamiento han presentado (Tabla 51 y Tabla 52; Gráfica 79 y Gráfica 80).

Lo más común entre los incisivos ha sido el hallarlos **sanos**. El incisivo que más veces se ha encontrado sano, es decir, con menores necesidades de tratamiento ha sido el 2.1 (72,60%), mientras que los que más necesidades de tratamiento han requerido han sido los incisivos inferiores, 3.1;3.2;4.1 y 4.2, en la misma proporción con sólo 37 dientes sanos cada uno (50,68 %).

Las necesidades de **tratamiento restaurador**, por orden decreciente tenemos: 9 casos en el 1.2; 6 casos para 1.1, 2.1 y 2.2; 2 casos para 3.2, 4.1 y 4.2, y 1 caso en 3.1. Se encuentran mayores necesidades de tratamiento restaurador en los incisivos superiores con respecto a los inferiores.

En relación al **tratamiento pulpar**, ninguno de los incisivos registrados en la muestra precisaba de tratamiento endodóntico.

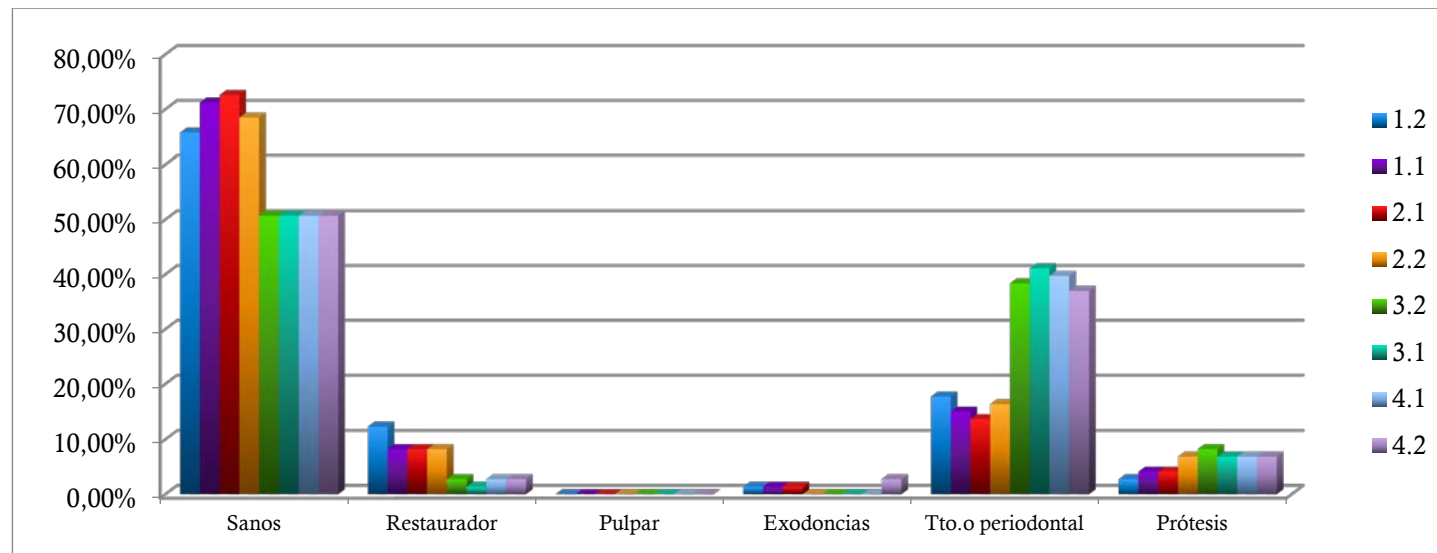
Los incisivos inferiores fueron los que mostraron una mayor necesidad de **tratamiento periodontal** al ser comparados con los superiores, observándose en los primeros, porcentajes superiores al 36%, la cifra más alta coincidió con la pieza 3.1 (41,10%), mientras que en los superiores el valor máximo alcanzado para la necesidad de tratamiento periodontal fue de 17, 81% en la pieza 1.2 y el mínimo (15,07%) lo representaba el 1.1.

La mayoría de los individuos no precisaban **exodoncias** de incisivos. El diente que más veces necesitaba ser extraído es el 4.2 (2,74 %), seguido de 1.2, 1.1, y 2.1, con 1 caso cada uno (1,37%). En el resto de los incisivos, no se observaron necesidades de este tipo de tratamiento.

Los dientes más veces ausentes y con necesidad de recibir **tratamiento prostodóntico** han sido el 3.2, con 6 casos (8,22%), seguido de 3.1, 4.1, 4.2 y 2.2 con 5 casos cada uno ( 6,85%). Ha existido un mayor predominio de ausencias en los incisivos inferiores que en los superiores, estando el 1.2 ausente en tan sólo en 2 individuos de la muestra ( 2,74%).

	INCISIVOS															
	1.2		1.1		2.1		2.2		3.2		3.1		4.1		4.2	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Sanos</b>	48	65,75%	52	71,23%	53	72,60%	50	68,49%	37	50,68%	37	50,68%	37	50,68%	37	50,68%
<b>Restaurador</b>	9	12,33%	6	8,22%	6	8,22%	6	8,22%	2	2,74%	1	1,37%	2	2,74%	2	2,74%
<b>Pulpar</b>	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
<b>Exodoncias</b>	1	1,37%	1	1,37%	1	1,37%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	2,74%
<b>Periodontal</b>	13	17,81%	11	15,07%	10	13,70%	12	16,44%	28	38,36%	30	41,10%	29	39,73%	27	36,99%
<b>Prótesis</b>	2	2,74%	3	4,11%	3	4,11%	5	6,85%	6	8,22%	5	6,85%	5	6,85%	5	6,85%
<b>Total</b>	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%

Tabla 51. Distribución de las necesidades de tratamiento de los incisivos.



Gráfica 79. Distribución de las necesidades de tratamiento de los incisivos.

### V.A.7.2 Caninos

Hallar los caninos sanos ha sido el hecho más frecuente (Tabla X y Gráfica X). Así, para 1.3, 2.3, 3.3 y 4.3 se han encontrado 50, 49, 42 y 40 casos sin ningún tipo de patología, respectivamente.

En cuanto a las necesidades de **tratamiento restaurador**, se han encontrado las mismas necesidades para los caninos superiores, con 5 casos (6,85%) cada uno y 3 (4,11%) y 4 casos (5,48%) para los inferiores (3.3 y 4.3) respectivamente.

Sólo ha precisado **tratamiento pulpar** 1 caso, correspondiente al 4.3 (1,37%). En el resto de este grupo, no se han encontrado necesidades de este tipo de tratamiento.

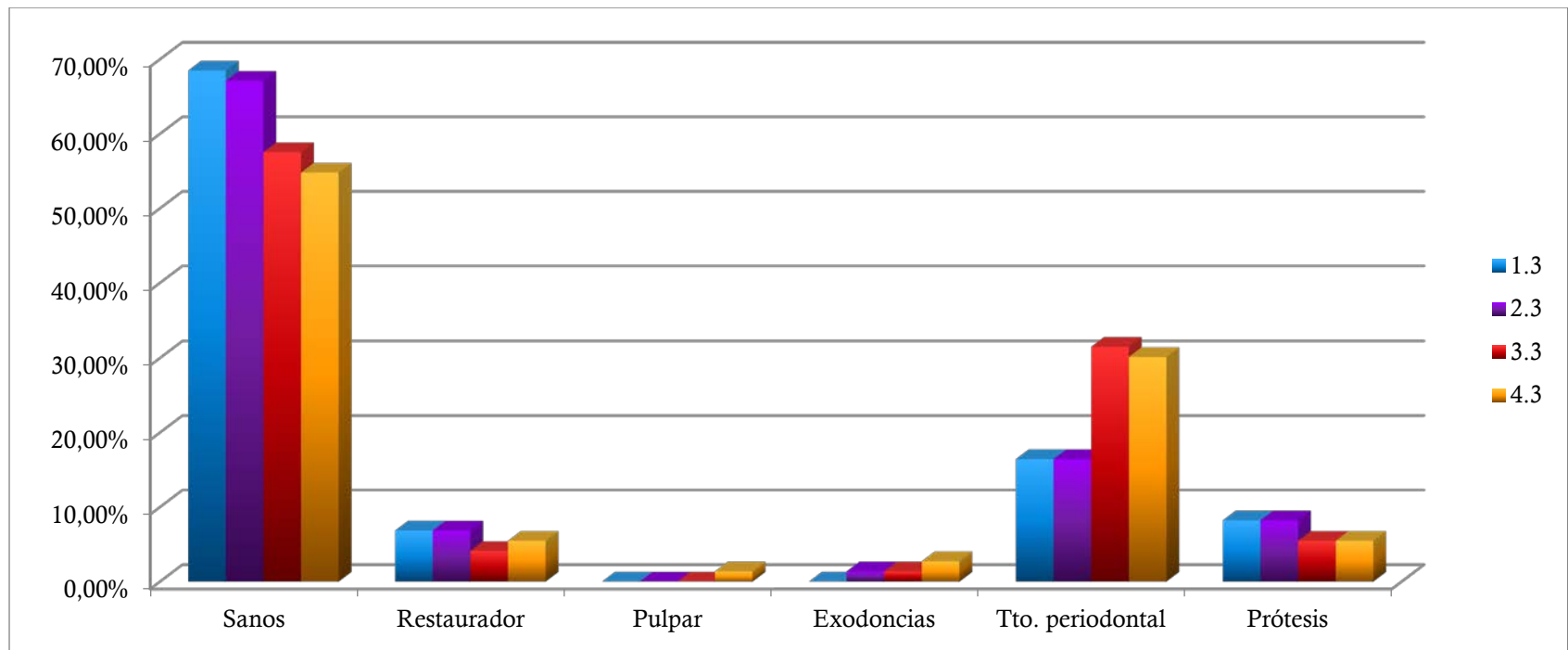
La mayoría de los pacientes no precisaban **exodoncias** de caninos. El canino que más frecuentemente debía ser extraído (2,74 % de los casos) ha sido el 4.3.

El **tratamiento periodontal** ha sido el más frecuentemente precisado para los caninos, principalmente en los caninos inferiores, siendo casi el doble que en la arcada superior. Se han obtenido frecuencias de 23 (31,51%) y 22 (30,14%) casos para el 3.3 y el 4.3 respectivamente, y de 12 casos (16,44%) para el 1.3 y 2.3.

La necesidad de **prótesis** por ausencia de caninos ha sido la siguiente: 6 casos (8,22%) para cada uno de los caninos superiores, 1.3, y 2.3, y 4 casos (5,48%) para los caninos inferiores, 3.3 y 4.3.

	CANINOS							
	1.3		2.3		3.3		4.3	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Sanos</b>	50	68,49%	49	67,12%	42	57,53%	40	54,79%
<b>Restaurador</b>	5	6,85%	5	6,85%	3	4,11%	4	5,48%
<b>Pulpar</b>	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	1,37%
<b>Exodoncias</b>	0	0,00%	1	1,37%	1	1,37%	2	2,74%
<b>Tto. periodontal</b>	12	16,44%	12	16,44%	23	31,51%	22	30,14%
<b>Prótesis</b>	6	8,22%	6	8,22%	4	5,48%	4	5,48%
<b>Total</b>	73	100%	73	100,00%	73	100%	73	100%

Tabla 52. Distribución de las necesidades de tratamiento de los caninos.



Gráfica 80. Distribución de las necesidades de tratamiento de los caninos.



### V.A.7.3 Premolares

En la Tabla 53 y Gráfica 81 se reflejan las necesidades de tratamiento de los premolares.

Lo más frecuente ha sido encontrar premolares **sanos**, y por tanto, sin ninguna necesidad de tratamiento. Los premolares que más veces han sido encontrados sanos son el 3.4 junto con el 4.4, con 48 casos cada uno (65,75%) y los que menos veces el 1.5 y 2.4 con 31 casos cada uno (42,47%).

Con respecto a los premolares que presentaban mayores necesidades de **tratamiento restaurador** el 3.5 ha sido el que más precisaban de esta terapéutica, con 19 individuos (26,03%). Los premolares con menor necesidad de restauración han sido el 2.5 y 4.4, con solo 7 individuos (9,59 %) cada uno.

La variable **tratamiento pulpar** (con posterior restauración) ha sido muy poco frecuente. Sólo se ha encontrado 2 casos de necesidad de endodoncia para el segundo premolar superior izquierdo 2.5 ( 2,74%). Para el resto de los premolares, no se ha encontrado ningún individuo con necesidad de recibir este tipo de tratamiento.

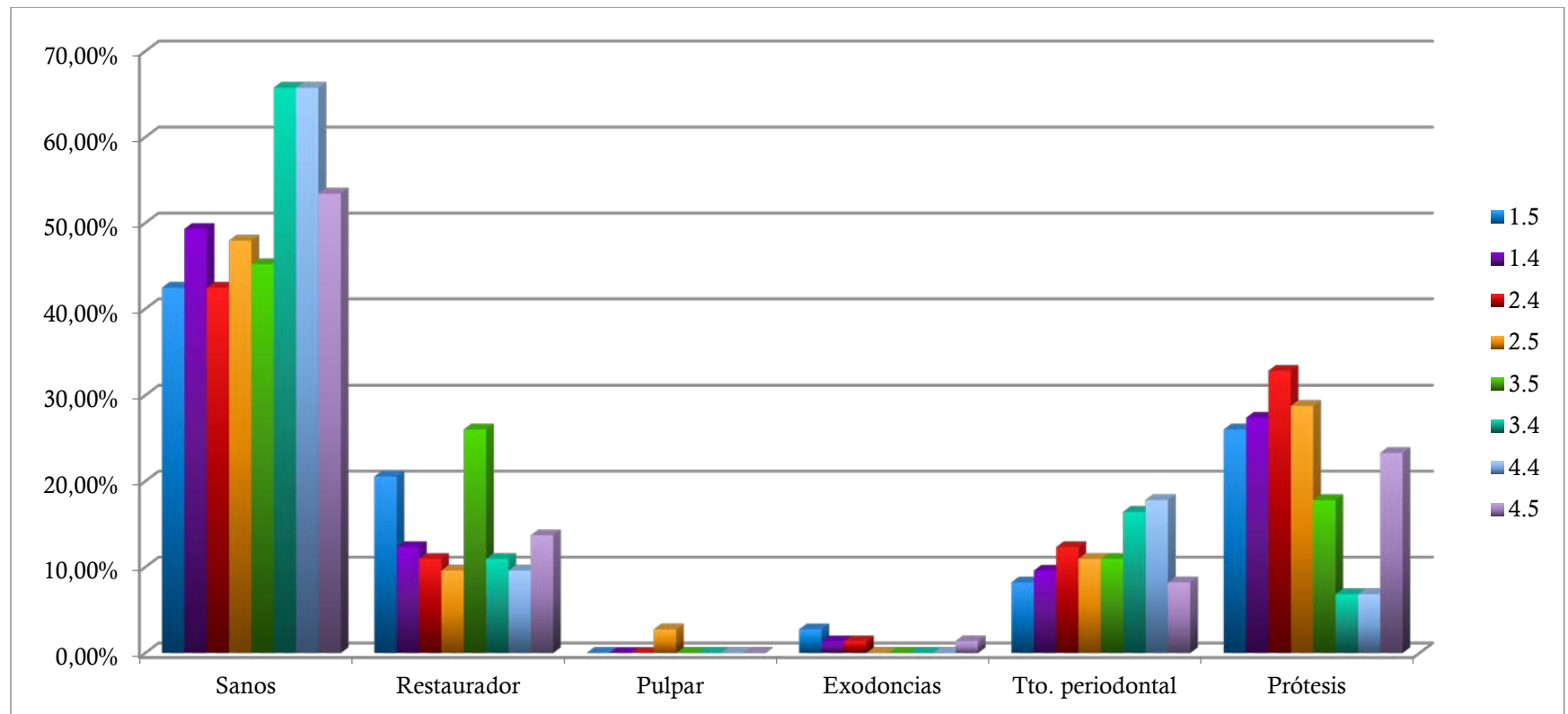
Los premolares con necesidad de **exodoncia** han sido, por orden de frecuencia los segundos premolares superiores derechos con 2 casos (2,74 %) seguidos de los primeros premolares superiores y el segundo premolar inferior derecho con 1 caso cada uno (1,37 %). El resto no ha precisado exodoncias.

El **tratamiento periodontal** ha sido requerido principalmente por los primeros premolares inferiores, 3. 4 y 4.4 con 12 (16,44%)y 13 casos (17,81%) respectivamente. El premolar con mayor necesidad de tratamiento periodontal han sido el primer premolar inferior derecho, y el izquierdo, con 13 (17,81%) y 12 casos (16,44%) respectivamente.

Los premolares que más frecuentemente se encontraban ausentes, y por lo tanto, susceptibles de recibir **tratamiento protodónico** han sido los premolares superiores, siendo el primer premolar superior derecho, 2.4, el que más veces se ha encontrado ausente 24 casos (32,88 %), mientras que en los que menos ausencias presentaron (6,85 %) fueron los primeros premolares inferiores, 3.4 y 4.4 con 5 casos cada uno.

	PREMOLARES															
	1.5		1.4		2.4		2.5		3.5		3.4		4.4		4.5	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Sanos</b>	31	42,47%	36	49,32%	31	42,47%	35	47,95%	33	45,21%	48	65,75%	48	65,75%	39	53,42%
<b>Restaurador</b>	15	20,55%	9	12,33%	8	10,96%	7	9,59%	19	26,03%	8	10,96%	7	9,59%	10	13,70%
<b>Pulpar</b>	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	2,74%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
<b>Exodoncias</b>	2	2,74%	1	1,37%	1	1,37%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	1,37%
<b>Periodontal</b>	6	8,22%	7	9,59%	9	12,33%	8	10,96%	8	10,96%	12	16,44%	13	17,81%	6	8,22%
<b>Prótesis</b>	19	26,03%	20	27,40%	24	32,88%	21	28,77%	13	17,81%	5	6,85%	5	6,85%	17	23,29%
<b>Total</b>	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%	73	100%

Tabla 53. Distribución de las necesidades de tratamiento de los premolares en Estudio Global.



Gráfica 81. Distribución de las necesidades de tratamiento de los premolares.

#### V.A.7.4 Molares

Los molares son las piezas dentarias que más necesidades de tratamiento requieren en nuestra muestra (Tabla 54 y Gráfica 82).

Aún así, lo más frecuente de entre los molares ha sido el encontrarlos **sanos** y por tanto, sin necesidad de realizarles ningún tratamiento. El molar que más veces se ha encontrado sano ha sido el 3.7 (45,21 %) y el que menos el 3.6 con 20 casos (27,40 %).

El molar que más necesidades de **tratamiento restaurador** precisaba ha sido el primer molar superior derecho (28,77 %) y el que menos el primer molar inferior derecho (15,07 %).

Se puede afirmar que la necesidad de tratamiento pulpar y las exodoncias ha sido la necesidad de tratamiento menos frecuentemente encontrada entre los molares. Con respecto a la **terapia pulpar** y por orden decreciente hemos obtenido: 3 casos en el primer molar inferior derecho (4,11%), 2 casos para cada uno de los molares inferiores izquierdos (2,74%) y 1 caso para el segundo molar superior izquierdo y para el segundo molar inferior derecho (1,37%), el resto de los molares no precisaba tratamiento endodóntico.

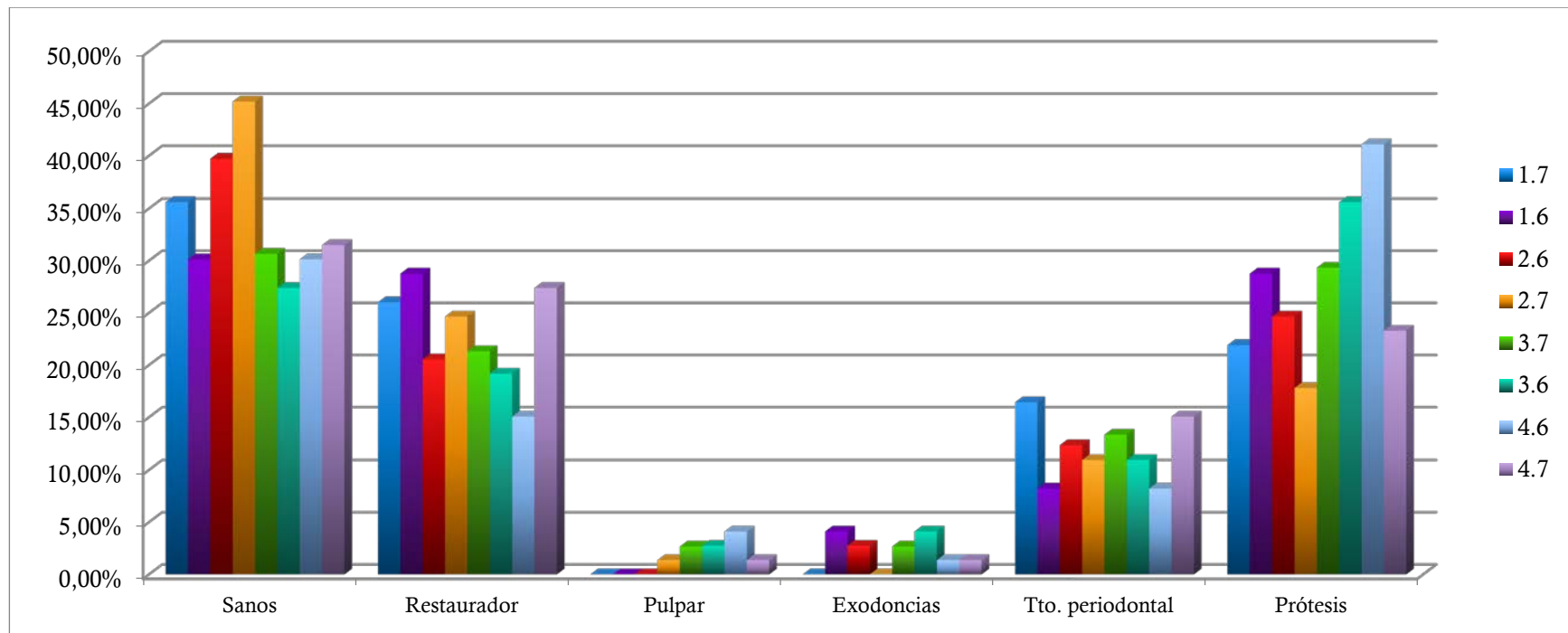
Las necesidades de **exodoncia**, sin embargo, han sido más frecuentes que las necesidades de endodoncia. Por orden decreciente: 3 casos para los primeros molares superiores derechos (1.6) e inferiores izquierdos (3.6) (4,11%) 2 casos para 2.6 y 3.7 (2,67%) y un caso para los molares inferiores derechos (4.6 y 4.7) (1,37%). No se ha encontrado, en toda la muestra, necesidad de extracción de los segundos molares superiores (1.7 y 2.7).

El molar que más precisaba de **tratamiento periodontal** fue el segundo molar superior derecho (1.7) con 12 casos (16,44%) y los que menos, los primeros molares derechos, tanto superior como inferior (1.6 y 4.6) (8,22%).

El molar que más veces ha sido hallado ausente y con susceptibilidad de reposición mediante **tratamiento prostodóntico** ha sido el primer molar inferior derecho (4.6) con un 41,10% de frecuencia (30 casos) y el que menos ha sido el segundo molar superior derecho (1.7) en 16 casos con un 21,92 % frecuencia.

	MOLARES															
	1.7		1.6		2.6		2.7		3.7		3.6		4.6		4.7	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Sanos</b>	26	35,62%	22	30,14%	29	39,73%	33	45,21%	23	31,51%	20	27,40%	22	30,14%	23	31,51%
<b>Restaurador</b>	19	26,03%	21	28,77%	15	20,55%	18	24,66%	16	21,92%	14	19,18%	11	15,07%	20	27,40%
<b>Pulpar</b>	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	1,37%	2	2,74%	2	2,74%	3	4,11%	1	1,37%
<b>Exodoncias</b>	0	0,00%	3	4,11%	2	2,74%	0	0,00%	2	2,74%	3	4,11%	1	1,37%	1	1,37%
<b>Periodontal</b>	12	16,44%	6	8,22%	9	12,33%	8	10,96%	8	10,96%	8	10,96%	6	8,22%	11	15,07%
<b>Prótesis</b>	16	21,92%	21	28,77%	18	24,66%	13	17,81%	22	30,14%	26	35,62%	30	41,10%	17	23,29%
<b>Total</b>	73	100,00%	73	100,00%	73	100,00%	73	100,00%	73	100,00%	73	100,00%	73	100,00%	73	100,00%

Tabla 54. Distribución de las necesidades de tratamiento de los molares.



Gráfica 82. Distribución de las necesidades de tratamiento de los molares.

## V.A.8 VARIABLES ESPECÍFICAS DEL TPH

### V.A.8.1 Mucositis oral durante el TPH

Se registró el grado de mucositis de los pacientes en el grupo II del estudio sometidos a TPH, durante su estancia en la zona de aislamiento, registrándose dichos datos en los días -7, 0, +7, +14 y + 21. Para la medición de la mucositis se utilizaron dos escalas, la escala para la valoración de la mucositis de la OMS (Tabla 8), y la escala para la valoración de la mucositis del NCI ( Instituto Nacional del Cáncer) (Tabla 9 ), para trasplantados de médula ósea.

	Grado de mucositis				
	0	1	2	3	4
<b>Escala de toxicidad oral de la OMS (174)</b>	Ningún síntoma	Dolor	Eritema	Úlceras	Úlceras que imposibilitan la alimentación
		Eritema	Úlceras	Eritema extenso	Precisa alimentación IV o por sonda
			Capacidad para comer una dieta sólida	Precisa una dieta líquida	

Tabla 8: Escala de mucositis de la OMS

	Grado de mucositis				
	0	1	2	3	4
Escala NCI para TMO	Ningún síntoma	Úlcera	Úlcera	Úlcera	Úlcera severa
		Eritema	Edema	Edema	Dolor severo
		No dolor o dolor leve sin lesión	Eritema	Eritema	Intubación profunda
			Dolor	Dolor	Pulmonía aspiratoria o parenteral
			Puede tragar	Hidratación IV	
				Soporte enteral	

Tabla 9: Escala de mucositis del NCI para el TMO.

El grado de mucositis en los pacientes de la muestra del Grupo II (n=45) durante la fase de aislamiento fue registrado mediante las dos escalas anteriormente expuestas, observándose los mismos valores para ambas escalas en los días en todos los días excepto en +7 y +14 (Tabla 55, Tabla 56, Gráfica 83).

En el **día -7**, todos los pacientes de la muestra presentaban un grado 0 de mucositis según ambas escalas, es decir, no presentaban ningún síntoma de mucositis.

En el **día 0**, 27 pacientes de la muestra (60%) presentaban un grado 1 de mucositis según ambas escalas, 15 pacientes (33,33%) presentaban un grado 1 y 3 pacientes (6,67%) un grado 2.

En el **día +7** del periodo de aislamiento empiezan a aparecer las diferencias de medición o valoración de ambas escalas, encontrándose el mismo número de individuos para los grados 0 y 1, en ambas escalas, 11 (24,44%), y 12 (26,67%) respectivamente. No obstante se registraron 14 (31,11%) pacientes para el grado 2 según la escala de la OMS y 16 (35,56%) según la escala del NCI. El grado 3 fue registrado en 5 pacientes (11,11%) según la escala de la OMS y en 6 (13,33%) según la escala del NCI.



En el **día +14** aumentan los pacientes con Grado 0 de mucositis en ambas escalas y también los pacientes con úlceras y alimentación enteral (Grado 4 escala de la OMS, y Grado 3 escala del NCI).

En el **día +21**, resultados comunes para ambas escalas. Sigue existiendo una mayor proporción de pacientes en el Grado 0 (75,56%) frente a 8 pacientes en el Grado 1 (17,78%) y los 3 pacientes con Grado 2 (6,67%), no existiendo casos para los Grados 3 y 4.

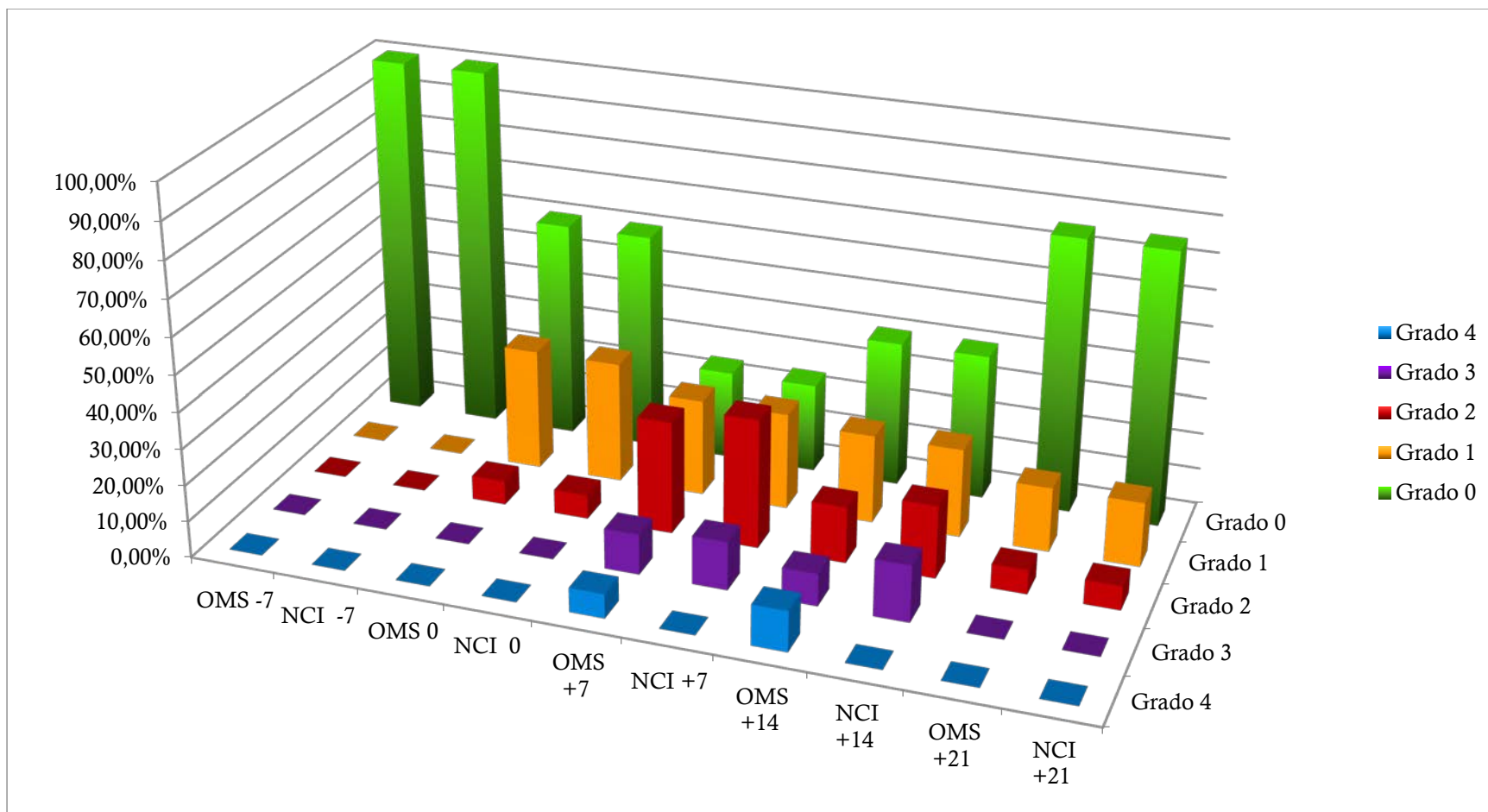
Se puede observar que no hay diferencias entre ambas escalas en cuanto a los criterios incluyentes en los Grados 0, y 1 empezando a existir diferencias de criterios a la hora de clasificar el grado de mucositis en los Grados 2, 3 y 4, en los días +7 y +14.

	<i>Mucositis OMS D.-7</i>		<i>Mucositis OMS D. 0</i>		<i>Mucositis OMS D. +7</i>		<i>Mucositis OMS D. +14</i>		<i>Mucositis OMS D. +21</i>	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grado 0	45	100,00%	27	60,00%	11	24,44%	18	40,00%	34	75,56%
Grado 1	0	0,00%	15	33,33%	12	26,67%	11	24,44%	8	17,78%
Grado 2	0	0,00%	3	6,67%	14	31,11%	7	15,56%	3	6,67%
Grado 3	0	0,00%	0	0,00%	5	11,11%	4	8,89%	0	0,00%
Grado 4	0	0,00%	0	0,00%	3	6,67%	5	11,11%	0	0,00%
Total	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%

Tabla 55: Distribución del grado de mucositis según la escala de la OMS en los días de aislamiento

	<i>Mucositis NCI D.-7</i>		<i>Mucositis NCI D.0</i>		<i>Mucositis NCI D. +7</i>		<i>Mucositis NCI D. +14</i>		<i>Mucositis NCI D. +21</i>	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grado 0	45	100,00%	27	60,00%	11	24,44%	18	40,00%	34	75,56%
Grado 1	0	0,00%	15	33,33%	12	26,67%	11	24,44%	8	17,78%
Grado 2	0	0,00%	3	6,67%	16	35,56%	9	20,00%	3	6,67%
Grado 3	0	0,00%	0	0,00%	6	13,33%	7	15,56%	0	0,00%
Grado 4	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%

Tabla 56: Distribución del grado de mucositis según la escala del NCI en los días de aislamiento.



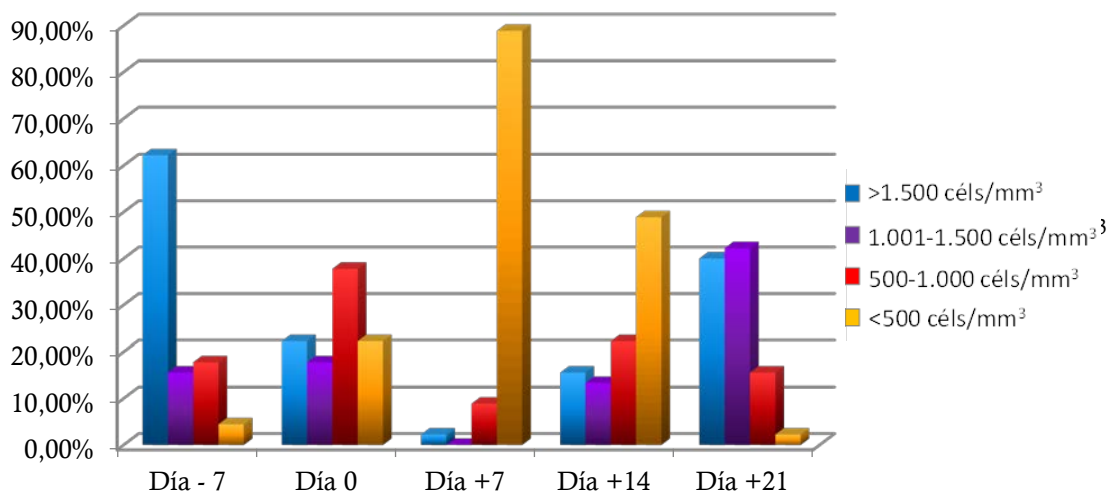
Gráfica 83: Distribución del grado de mucositis según la escala de la OMS y del NCI en los días de aislamiento.

### V.A.8.2 Número de neutrófilos durante el TPH

Se registró el número de neutrófilos de los pacientes en el grupo II del estudio durante el periodo de aislamiento (Día -7 a +21). El recuento de neutrófilos se ve alterado en este tipo de pacientes, sometido a TPH dando lugar a granulocitopenia. El paciente sometido a TPH debe permanecer en estricto aislamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea de  $500/\text{mm}^3$  y será dado de alta cuando su estado de salud sea el adecuado, sin evidencia de infecciones, hemorragia o anemia grave, con cifras de hematocrito por encima del 30%, recuento de neutrófilos  $>1.000/\text{mm}^3$  y de plaquetas  $>100.000/\text{mm}^3$ . Al inicio del periodo de aislamiento, de los 45 pacientes registrados 28 (62,22%) pacientes presentaban un recuento de neutrófilos normal y sólo 2 pacientes (4,44%) comenzaban el periodo de aislamiento con neutropenia severa. Conforme avanzan los días se reduce el número de pacientes con un recuento normal a favor de la neutropenia, siendo en el Día +7 cuando nos encontramos que 40 pacientes (88,89%) cursan con neutropenia severa, 4 con neutropenia moderada (8,89%) y sólo un paciente presenta un recuento de neutrófilos dentro de los límites normales (2,22%). A partir de este momento el número de neutrófilos va aumentando y al final del aislamiento, en el Día + 21 sólo se registra un paciente con neutropenia severa (2,22%), 7 pacientes (15,56%) con neutropenia moderada, 19 pacientes (42,22%) con neutropenia leve y 18 (40%) con un recuento normal (Tabla 57, Gráfica 84)

	Día -7		Día 0		Día +7		Día +14		Día +21	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Normal</b> ( $>1.500$ cels/ $\text{mm}^3$ )	28	62,22%	10	22,22%	1	2,22%	7	15,56%	18	40,00%
<b>N. Leve</b> ( $1001 - 1500$ cels/ $\text{mm}^3$ )	7	15,56%	8	17,78%	0	0,00%	6	13,33%	19	42,22%
<b>N. Moderada</b> ( $500 - 1000$ cels/ $\text{mm}^3$ )	8	17,78%	17	37,78%	4	8,89%	10	22,22%	7	15,56%
<b>N. Severa</b> ( $< 500$ cels/ $\text{mm}^3$ )	2	4,44%	10	22,22%	40	88,89%	22	48,89%	1	2,22%
<b>Total</b>	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%

Tabla 57: Distribución del número de neutrófilos en la muestra del grupo II del estudio durante el periodo de aislamiento.



Gráfica 84: Distribución del número de neutrófilos en la muestra del grupo II durante la fase de aislamiento.

### V.A.8.3 Alimentación durante el trasplante.

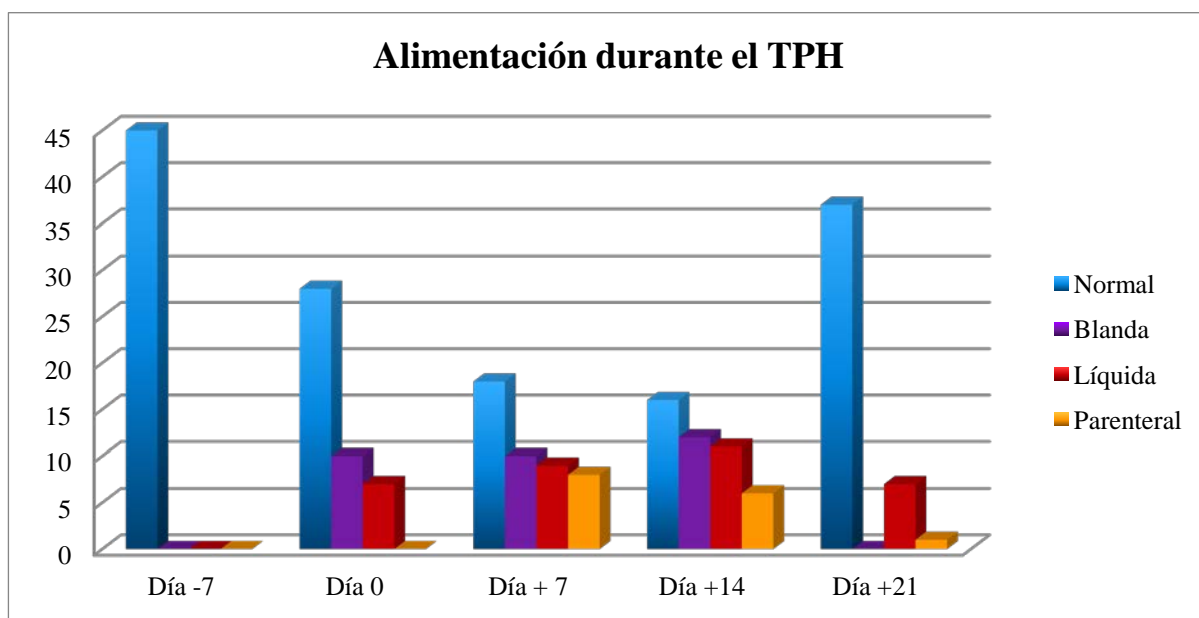
Los pacientes sometidos a TPH deben ser considerados en riesgo nutricional debido a la reducción de la ingesta de energía, mala absorción de los nutrientes y el aumento de las demandas metabólicas. Los efectos adversos de la QT afectan, en particular, el tracto gastrointestinal (GI) y el sistema inmune. Por consiguiente, además de los síntomas de náuseas y vómitos, también se pueden observar en estos pacientes episodios de mucositis severa asociada con una intensa odinofagia, dolor abdominal y diarrea (16, 41). Dichas complicaciones gastrointestinales del tratamiento de acondicionamiento pueden durar desde 14 hasta 21 días después del trasplante (16). A menudo durante las primeras semanas después del trasplante, los pacientes reciben nutrición parenteral, a fin de garantizar que reciban calorías, proteínas, vitaminas, minerales y líquidos suficiente.

Se registró el tipo de alimentación suministrada a los pacientes del grupo II del estudio durante el periodo de aislamiento. Todos los pacientes de la muestra presentaban una alimentación normal una semana antes del trasplante, el día del trasplante 28 pacientes (62,22%) seguían presentando dicha alimentación normal, pero 10 pacientes de la muestra (22,22%) requerían una alimentación blanda y 7 pacientes (15,56%) líquida. Una semana después del trasplante es cuando se observa un incremento en el número de pacientes que precisan de nutrición parenteral

(17,78%), y se va restableciendo la normalidad conforme avanzan los días y en el día +21 37 pacientes vuelven a tener una alimentación normal (82,22%), 7 aún precisan de una dieta líquida(15,56%) y sólo un paciente es mantenido con nutrición parenteral (2,22%) (Tabla 58. Gráfica 85).

	Día -7		Día 0		Día +7		Día +14		Día +21	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Normal</b>	45	100,00%	28	62,22%	18	40,00%	16	35,56%	37	82,22%
<b>Blanda</b>	0	0,00%	10	22,22%	10	22,22%	12	26,67%	0	0,00%
<b>Líquida</b>	0	0,00%	7	15,56%	9	20,00%	11	24,44%	7	15,56%
<b>Parenteral</b>	0	0,00%	0	0,00%	8	17,78%	6	13,33%	1	2,22%
<b>Total</b>	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%

Tabla 58: Distribución del tipo de alimentación de los pacientes durante el periodo de aislamiento.



Gráfica 85: Distribución del tipo de alimentación de los pacientes del grupo II durante el trasplante.

#### V.A.8.4 Tratamiento aplicado durante el TPH

Los 73 pacientes de la muestra se distribuyeron en dos grupos con dos protocolos distintos. En la primera fase el grupo estaba compuesto por 28 pacientes en un estudio a doble ciego. El grupo control formado por 11 pacientes, el grupo al

que se le administró barniz placebo formado por 7 pacientes, y el grupo al que se le administró barniz de Cervitec, formado por 10 pacientes (Tabla 59)

Grupo I	Frecuencia	% Intragrupo	% Estudio Global
<b>Control</b>	11	39,3%	15,1%
<b>Placebo</b>	7	25,0%	9,6%
<b>Cervitec</b>	10	35,7%	13,7%
<b>Total</b>	28	100,0%	38,4%

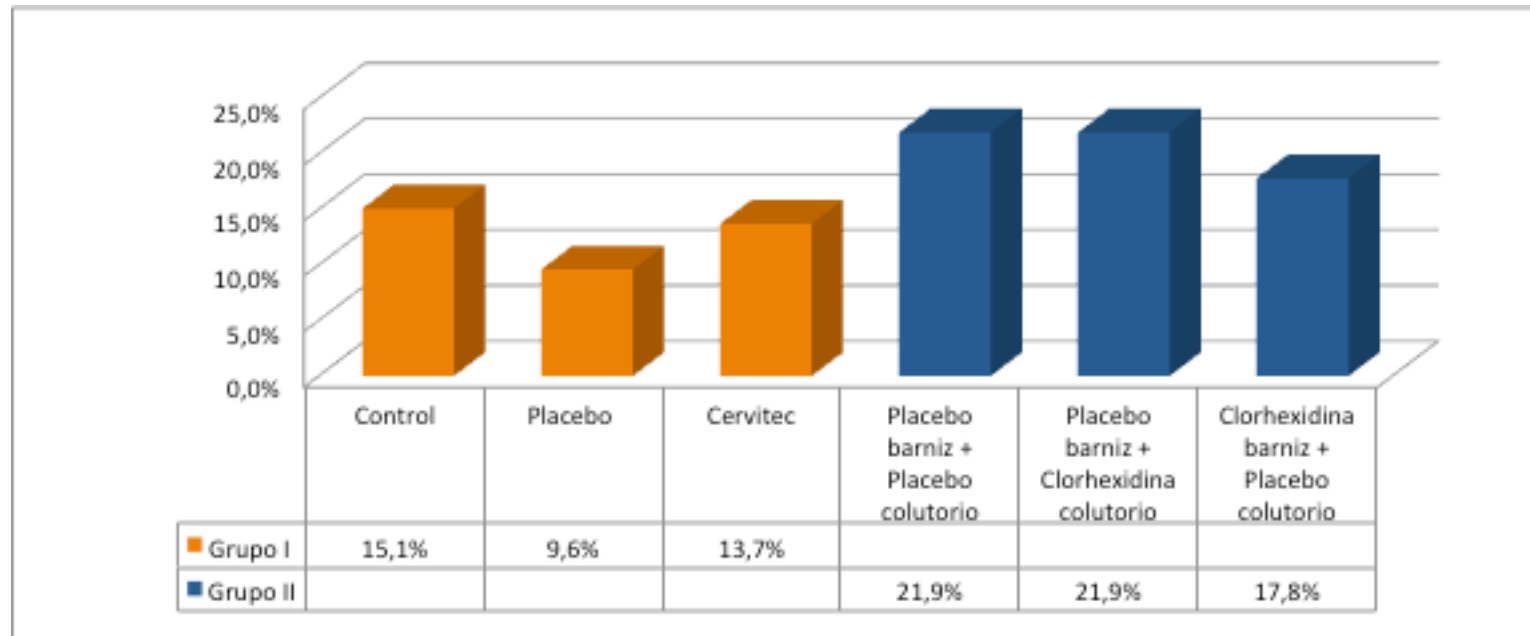
Tabla 59: Distribución de los pacientes en el grupo I del estudio

En la segunda fase del estudio se utilizó una muestra de 45 pacientes, de los cuales, a 16 se les aplicó placebo barniz y placebo colutorio, a otros 16 se les aplicó placebo barniz y clorhexidina en colutorio, y a 13 clorhexidina barniz y placebo en colutorio (Tabla 60)

Grupo II	Frecuencia	% intragrupo	% Estudio Global
<b>Placebo barniz + Placebo colutorio</b>	16	35,6%	21,9%
<b>Placebo barniz + Clorhexidina colutorio</b>	16	35,6%	21,9%
<b>Clorhexidina barniz + Placebo colutorio</b>	13	28,8%	17,8%
<b>Total</b>	45	100,0%	61,6%

Tabla 60: Distribución de los pacientes en el grupo II del estudio.

La distribución de los pacientes según los tratamientos aplicados en cada grupo del estudio (en amarillo grupo I y en azul grupo II) se puede observar en la Gráfica 86



Gráfica 86: Distribución de los pacientes según los tratamientos aplicados en cada grupo del estudio (en amarillo grupo I y en azul grupo II)

### V.A.8.5 Cultivos durante el TPH

Se realizaron cultivos de SM y LB a los pacientes del estudio durante el periodo de aislamiento (Tabla X y X), aunque por circunstancias ajenas a nosotros no siempre pudo realizarse los cultivos a todos los pacientes de la muestra. Si analizamos los resultados obtenidos por bacteria, podemos observar un mayor predominio de cultivos “altos” ( $>$  de  $10^5$  ufc/ml) en los cultivos de LB frente a los de SM, es decir, que en todo el periodo de aislamiento existía un mayor predominio de LB frente a SM en la microflora oral de los pacientes de la muestra. Con respecto a los días, el día +21 seguido del día +7 fueron los momentos en los que se apreció mayor carga microbiana, mayor número de cultivos con recuentos mayores de  $10^5$  ufc/ml, esto ocurre si nos fijamos en los porcentajes ya que si observamos el número de pacientes en el día -7 y +21 existe prácticamente la misma cantidad de pacientes con cultivos “altos” en ambos días y para cada una de las bacterias, pero muchos menos con cultivos “bajos,” esto es debido a que algunos pacientes de la muestra recibían el alta médica antes del día +21 post TPH (Tabla 61; Tabla 62; Gráfica 87).

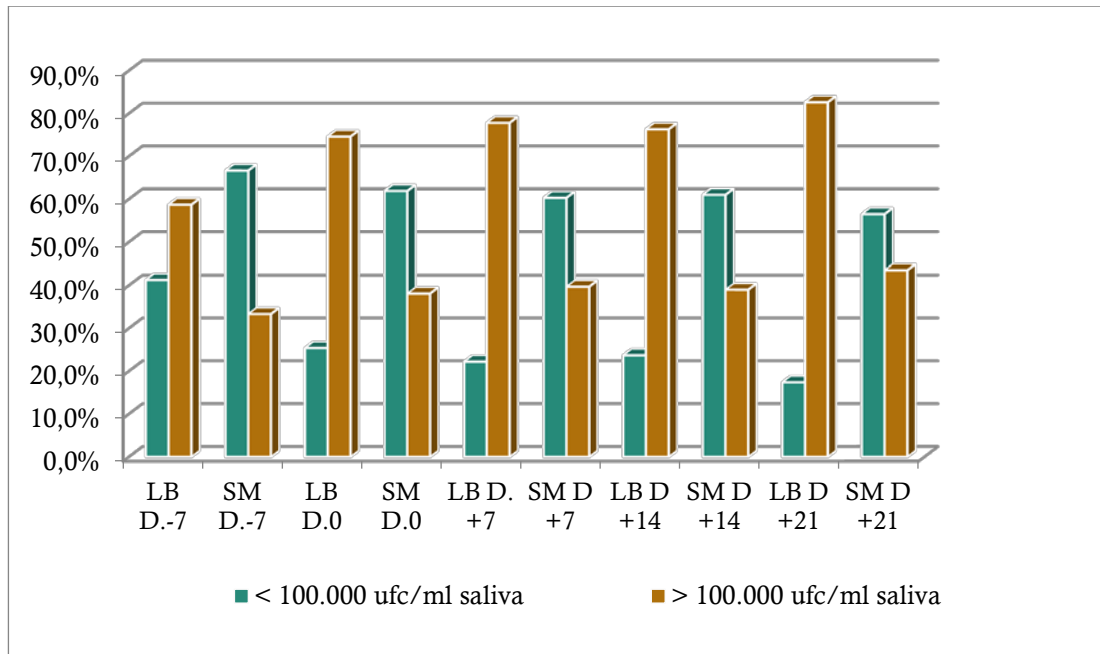
LB	LB D.-7		LB D. 0		LB D +7		LB D +14		LB D +21	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%
$< 10^5$ ufc/ml saliva	25	41,0%	16	25,40%	14	22,20%	14	23,70%	8	17,40%
$> 10^5$ ufc/ml saliva	36	59,0%	47	74,60%	49	77,80%	45	76,30%	38	82,60%

Tabla 61. Cultivos de LB realizados durante el periodo de aislamiento.

SM	SM D.-7		SM D. 0		SM D +7		SM D +14		SM D +21	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%
$< 10^5$ ufc/ml saliva	41	67,2%	39	61,9%	38	60,3%	36	61,0%	26	56,5%
$> 10^5$ ufc/ml saliva	20	32,8%	24	38,1%	25	39,7%	23	39,0%	20	43,5%

Tabla 62. Cultivos de SM realizados durante el periodo de aislamiento.





Gráfica 87: Cultivos realizados a los pacientes de la muestra durante el periodo de aislamiento.

La muestra de nuestro estudio fue dividida en dos grupos a los que se les aplicó un tratamiento distinto, recordamos la distribución de la muestra según el tratamiento aplicado en el Gráfico 14.

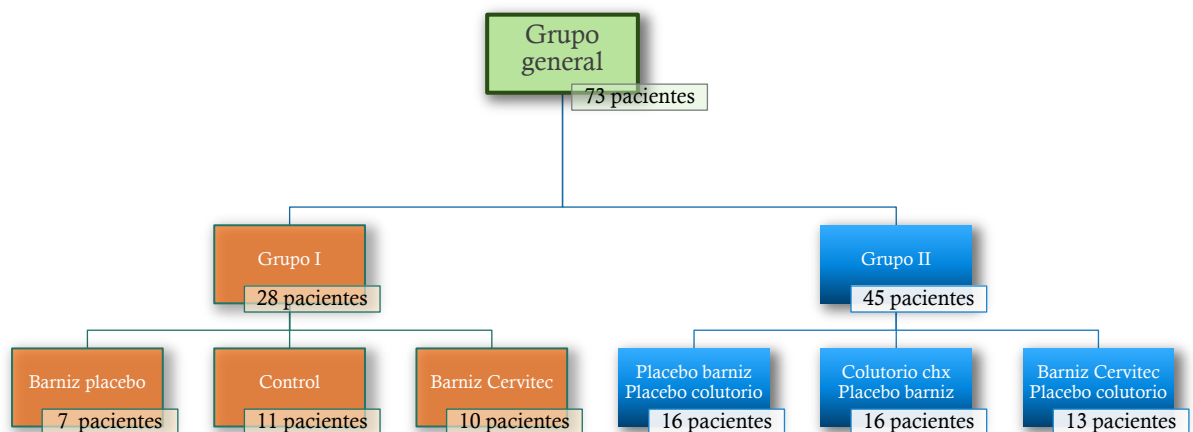


Gráfico 14. Distribución de la muestra según el tratamiento aplicado.

A continuación exponemos los resultados obtenidos en los diferentes cultivos de cada grupo. En el grupo I (Tabla X y X) podemos observar como los porcentajes más altos se obtienen en el día +7 para ambas bacterias, y que tanto en LB como en SM se produce un aumento de los cultivos  $>10^5$  ufc/ml saliva en los días 0 y +7 para volver a bajar conforme nos alejamos de la fecha de realización del trasplante (+14 y +21)( Tabla 63, Tabla.64

LB	LB D.-7		LB D. 0		LB D +7		LB D +14		LB D +21	
	N	%	n	%	n	%	n	%	N	%
$< 10^5$ ufc/ml saliva	11	39,29%	6	21,4%	2	7,1%	4	16,7%	3	18,8%
$> 10^5$ ufc/ml saliva	17	60,71%	22	78,6%	26	92,9%	20	83,3%	13	81,3%

Tabla 63. Cultivos de LB realizados durante el periodo de aislamiento en el grupo I.

SM	SM D.-7		SM D. 0		SM D +7		SM D +14		SM D +21	
	N	%	n	%	n	%	n	%	N	%
$< 10^5$ ufc/ml saliva	12	42,85%	11	39,3%	11	39,3%	12	50,0%	9	56,3%
$> 10^5$ ufc/ml saliva	16	57,15%	17	60,7%	17	60,7%	12	50,0%	7	43,8%

Tabla 64. Cultivos de SM realizados durante el periodo de aislamiento en el grupo I.

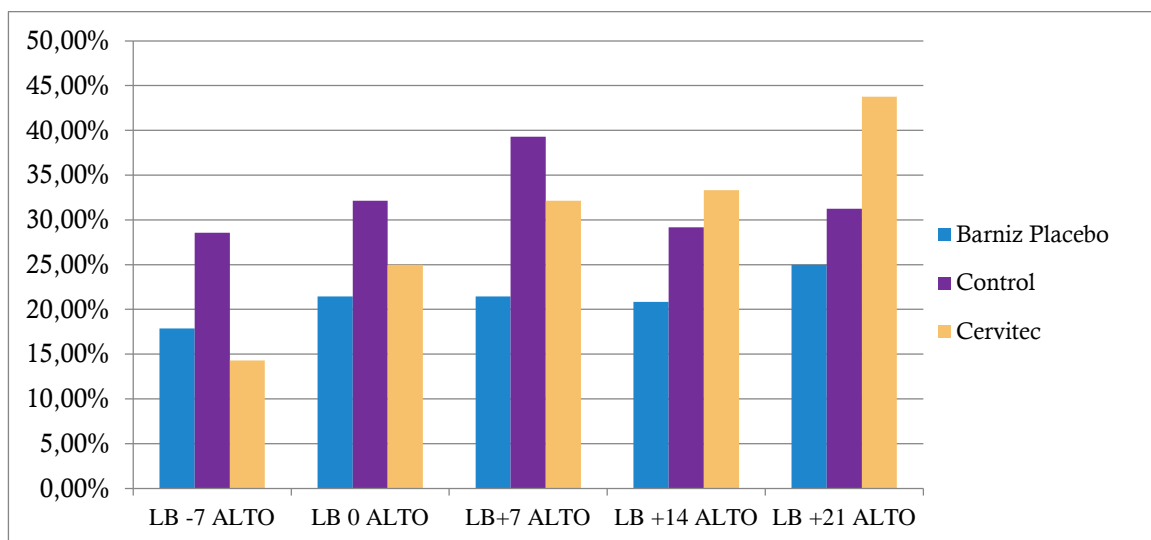
Si diferenciamos en los resultados de los cultivos el tipo de tratamiento que se le ha proporcionado al paciente, en el grupo I, lo podemos observar en las Gráfica 88, 89 y 90; y en las Tablas 65 y 66.

LB $> 10^5$ ufc	Barniz Placebo	Control	Cervitec
LB -7	17,86%	28,57%	14,29%
LB 0	21,43%	32,14%	25,00%
LB+7	21,43%	39,29%	32,14%
LB +14	20,83%	29,17%	33,33%
LB +21	25,00%	31,25%	43,75%

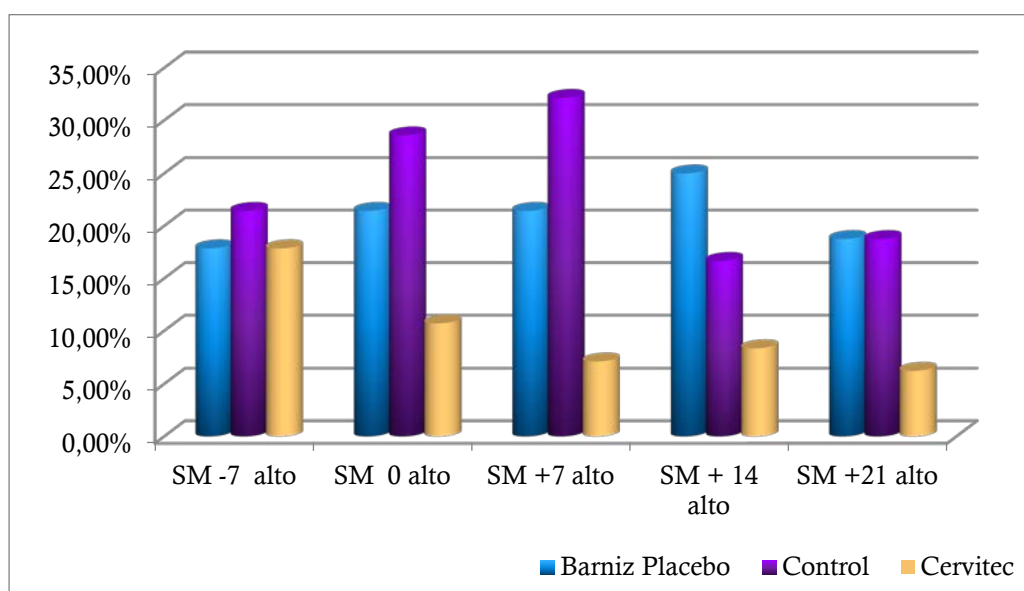
Tabla 65. Cultivos de LB  $> 10^5$  ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo I.

SM > 10 <sup>5</sup> ufc	Barniz Placebo	Control	Cervitec
SM -7	17,86%	21,43%	17,86%
SM 0	21,43%	28,57%	10,71%
SM +7	21,43%	32,14%	7,14%
SM +14	25,00%	16,67%	8,33%
SM +21	18,75%	18,75%	6,25%

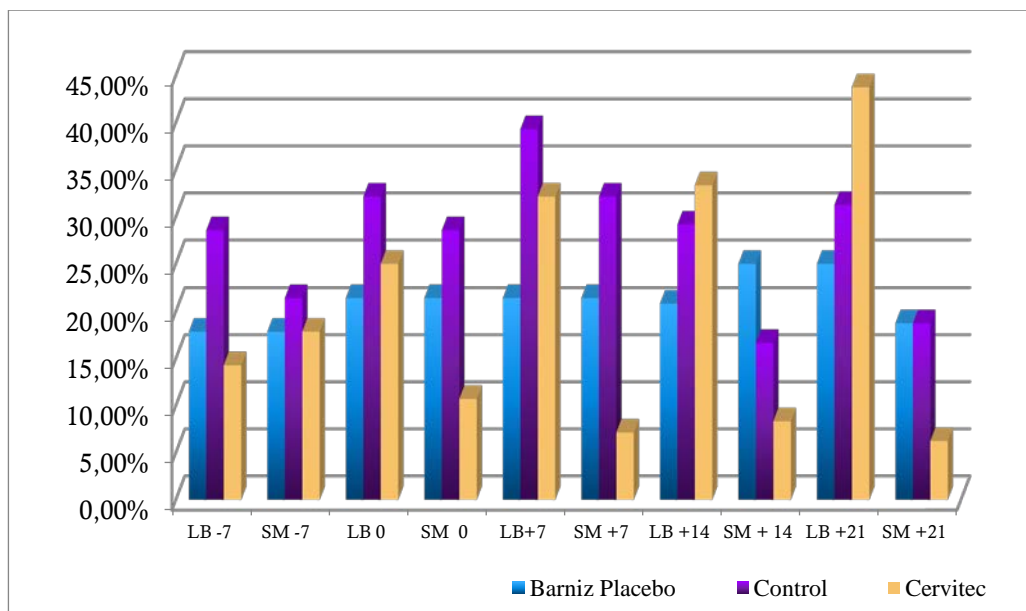
Tabla 66. Cultivos de SM > 10<sup>5</sup> ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo I.



Gráfica 8. Cultivos de LB > 10<sup>5</sup> ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo I.



Gráfica 89. Cultivos de SM > 10<sup>5</sup> ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo I.



Gráfica 90. Cultivos de SM y LB  $> 10^5$  ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo I.

Los resultados obtenidos en los cultivos del grupo II (Tabla 67 y 68) para el SM son menores que los obtenidos en el grupo I, y se produce un incremento en el porcentaje de cultivos registrados con más de  $10^5$  ufc/ml de saliva a lo largo del periodo de aislamiento, también se observa este incremento en los LB, siendo en ambos casos el día +21 cuando se registra un mayor recuento de bacterias.

LB	LB D.-7		LB D. 0		LB D +7		LB D +14		LB D +21	
	N	%	N	%	N	%	n	%	N	%
$< 10^5$ ufc/ml saliva	15	33,3%	10	28,6%	12	34,3%	10	28,6%	5	16,7%
$> 10^5$ ufc/ml saliva	20	44,4%	25	71,4%	23	65,7%	25	71,4%	25	83,3%

Tabla 67. Cultivos de LB realizados durante el periodo de aislamiento en el grupo II

SM	SM D.-7		SM D. 0		SM D +7		SM D +14		SM D +21	
	N	%	N	%	N	%	n	%	N	%
$< 10^5$ ufc/ml saliva	30	85,7%	28	80,0%	27	77,1%	24	68,6%	17	56,7%
$> 10^5$ ufc/ml saliva	5	14,3%	7	20,0%	8	22,9%	11	31,4%	13	43,3%

Tabla 68. Cultivos de SM realizados durante el periodo de aislamiento en el grupo II.

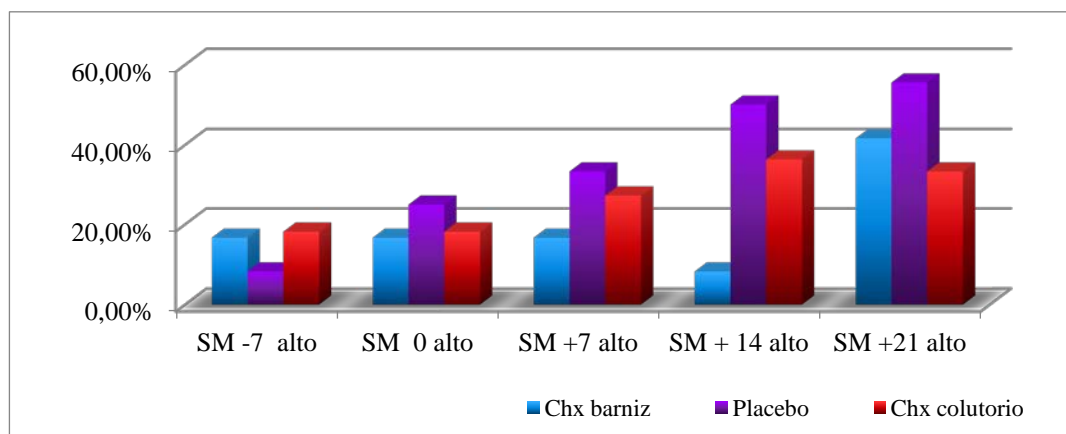
Si diferenciamos en los resultados de los cultivos el tipo de tratamiento que se le ha proporcionado al paciente, en el grupo II, podemos observar en la Gráfica 91, 92, y las Tablas 69 y 70.

SM > 10 <sup>5</sup> ufc	Chx barniz Placebo colutorio	Placebo	Chx colutorio Barniz placebo
SM -7	16,67%	8,33%	18,18%
SM 0	16,67%	25,00%	18,18%
SM +7	16,67%	33,33%	27,27%
SM + 14	8,33%	50,00%	36,36%
SM +21	41,67%	55,56%	33,33%

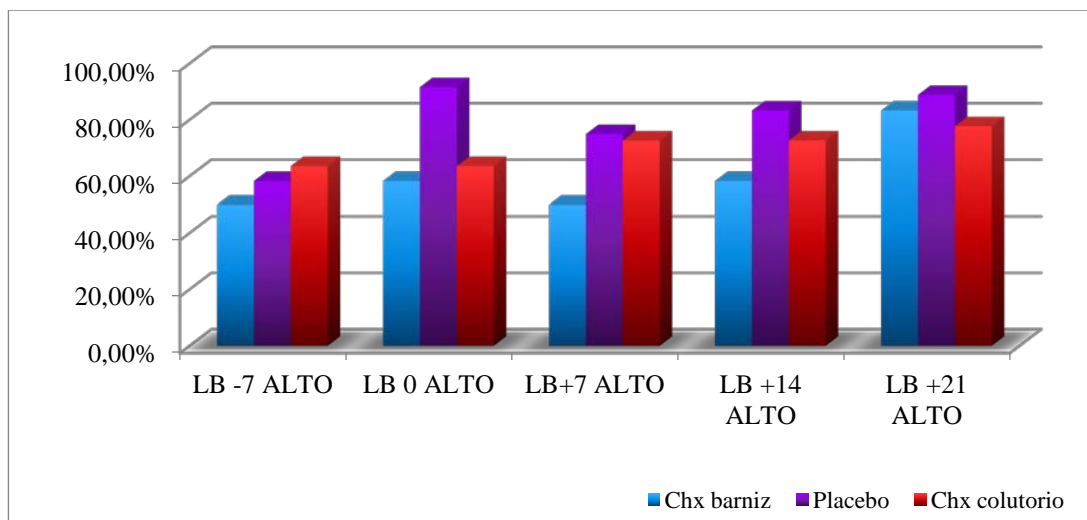
Tabla 69. Cultivos de SM > 10<sup>5</sup> ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo II.

LB > 10 <sup>5</sup> ufc	Chx barniz	Placebo	Chx colutorio
LB -7	50,00%	58,33%	63,64%
LB 0	58,33%	91,67%	63,64%
LB+7	50,00%	75,00%	72,73%
LB +14	58,33%	83,33%	72,73%
LB +21	83,33%	88,89%	77,78%

Tabla 70. Cultivos de LB > 10<sup>5</sup> ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo II.



Gráfica 91. Cultivos de SM > 10<sup>5</sup> ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo II.



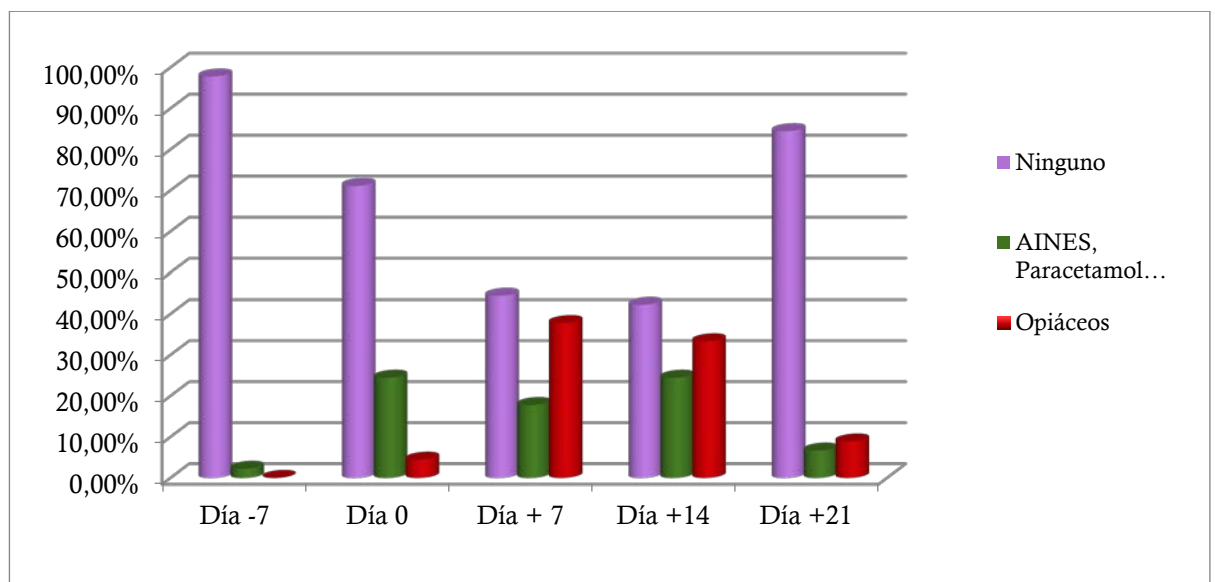
Gráfica 92. Cultivos de LB > 10<sup>5</sup> ufc/ml saliva según el tipo de tratamiento administrado en el grupo II.

#### V.A.8.6 Tratamiento analgésico durante el TPH

Los requerimientos analgésicos de los pacientes de la Fase II del estudio se clasificaron en tres grupos, por un lado los pacientes que no requerían de tratamiento analgésico, los que precisaban tratamiento mediante paracetamol o AINES, y los que necesitaron administración de opiáceos. En el Día -7 sólo un paciente (2,22%) requirió tratamiento analgésico, pero no precisó opiáceos. El día del trasplante el número de pacientes que requieren analgesia es de 13 (28,88%), de los cuales 2 precisaron tratamiento con opiáceos (4,44%). Siete días después del trasplante es cuando se registra un mayor número de pacientes tratados mediante opiáceos, el 37,78% de los pacientes de la muestra. Una semana después ésta cifra disminuye (33,33%) aumentando el número de pacientes tratados mediante paracetamol o AINES (24,44). En el Día +21 disminuye el número de pacientes que requieren analgesia, 3 pacientes tratados con paracetamol o AINES (6,67%), y 4 pacientes (8,89%) con opiáceos, y un elevado porcentaje de pacientes (84,44%) no precisa tratamiento analgésico al final del periodo de aislamiento (Tabla 71, Gráfica 93).

	Día -7		Día 0		Día +7		Día +14		Día +21	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Ninguno</b>	44	97,78%	32	71,11%	20	44,44%	19	42,22%	38	84,44%
<b>AINES, Paracetamol...</b>	1	2,22%	11	24,44%	8	17,78%	11	24,44%	3	6,67%
<b>Opiáceos</b>	0	0,00%	2	4,44%	17	37,78%	15	33,33%	4	8,89%
<b>Total</b>	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%	45	100,00%

Tabla 71: Distribución del tratamiento analgésico durante el trasplante en los pacientes del grupo II del estudio.



Gráfica 93: Distribución del tratamiento analgésico durante el periodo de aislamiento.

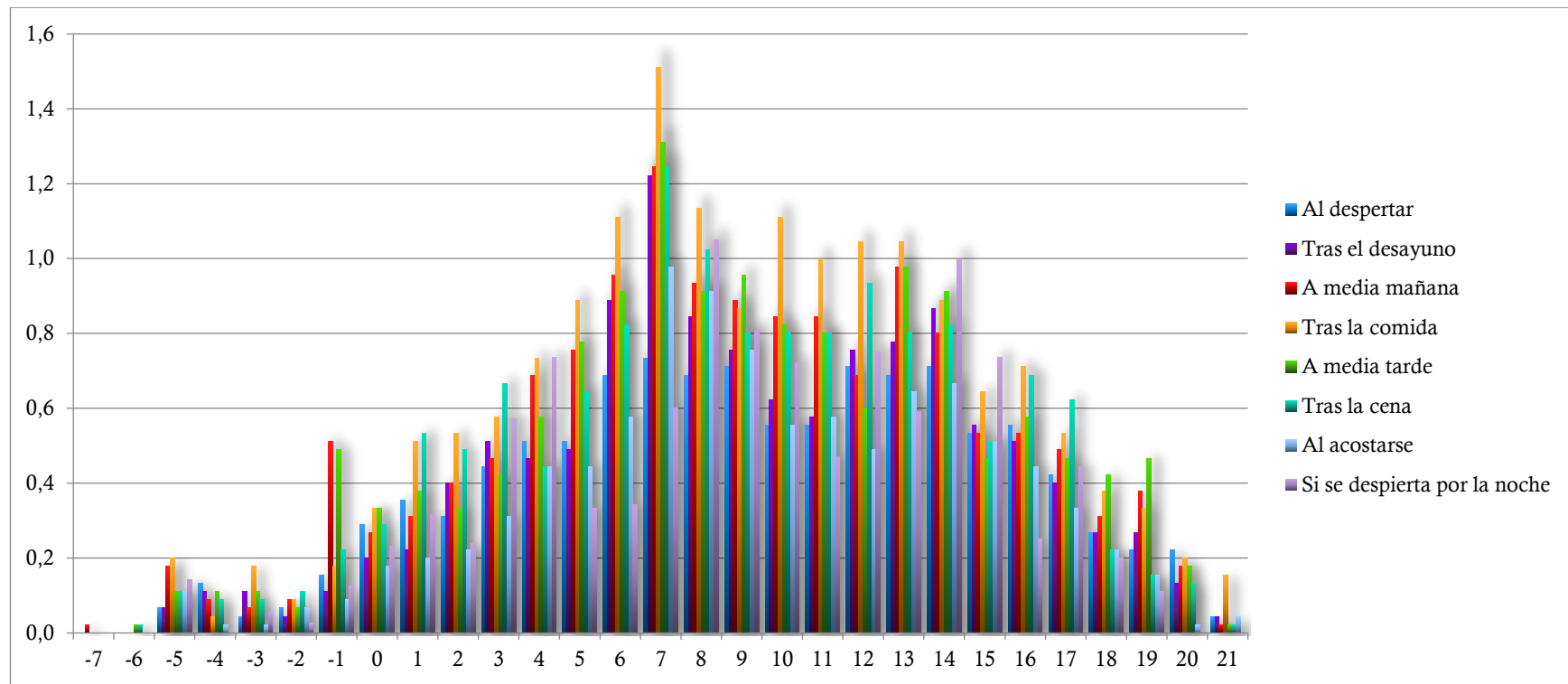
### V.A.8.7 Registro del dolor.

El registro del dolor se llevó a cabo por parte de los pacientes, durante 8 momentos del día y mediante una escala analógica visual de 0 a 10, siendo 10 el valor más alto de dolor.

Al despertar
Tras el desayuno
A media mañana
Tras la comida
A media tarde
Tras la cena
Al acostarse
Si el dolor lo despierta por la noche

En la Gráfica 94 se puede observar cómo el mayor pico del dolor registrado por los pacientes se producía “después de la comida” seguido de “a media tarde”, y el momento del aislamiento en el que los pacientes reflejaban mayor dolor era una semana después del trasplante.





Gráfica 94. Incrementos sobre el dolor basal, durante el periodo de aislamiento, en distintos momentos del día.

## V.B. ESTUDIO ANALÍTICO O INFERENCIAL DE LOS DATOS OBTENIDOS

---

## **V.B ESTUDIO ANALÍTICO O INFERENCIAL DE LOS DATOS OBTENIDOS**

### **V.B.1 GENERALIDADES**

Se ha llevado a cabo un estudio sobre la influencia de determinadas variables sobre otras, aplicando distintas pruebas estadísticas. Entre las asociaciones, relaciones o diferencias que pretendemos establecer se ha utilizado la distribución por género, media de edad y grupos de edad, analizando sus interdependencias y encontrándose en algunos casos diferencias y/o relaciones estadísticamente significativas. También se ha estudiado si otras variables, como el tipo de trasplante, la neoplasia hematológica, o el estado de salud bucodental, influían sobre variables específicas como la mucositis, el número de SM o LB, el dolor, la alimentación, o el número de neutrófilos. En este apartado, se valoran las modificaciones que la aplicación de un protocolo preventivo con clorhexidina aplicada de distintas formas, puedan producir sobre algunas de las variables específicas del paciente oncohematológico, así como si alguna tiene un efecto superior a la otra.

### V.B.2 GÉNERO Y EDAD

Dentro de este apartado se ha estudiado la relación del género y la edad con las variables generales del estudio mediante una prueba de chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para el género y los grupos de edad y una prueba ANOVA y T de student para la comparación de las variables con la edad como media, y los datos obtenidos se resumen en la siguiente Tabla 72. En cuanto a la edad como media se halló una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la neoplasia hematológica diagnosticada (ANOVA,  $p=0,001$ ) (confirmado con DMS y Bonferroni). Los pacientes de la muestra diagnosticados de mieloma presentaban una media de edad mayor que la de los pacientes diagnosticados de leucemia o linfoma. También se encontró relación con el tipo de TPH (ANOVA,  $p=0,036$ ) (confirmado con DMS y Bonferroni) siendo la media de edad de los pacientes a los que se les realizó un trasplante autólogo mayor que la de los pacientes a los que el trasplante realizado fue alogénico. La edad como media no presentó ninguna asociación estadísticamente significativa, con el género, la QT la RT, supervivencia, fuente de progenitores

También se estudiaron las asociaciones de las variables con los grupos de edad en los que dividimos nuestra muestra, y se encontró una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de mieloma y la franja etaria entre los 55 y 64 años ( $p = 0,006$ ). En cuanto al género no se obtuvo ninguna relación estadísticamente significativa con las variables generales ( $p>0,005$ ).

	Género	Edad	Grupos de edad
Género		N.S (T Student)	N.S ( $\chi^2$ )
Edad	N.S (T Student)		
Grupos de edad	N.S ( $\chi^2$ )		
Neoplasia hematológica	N.S ( $\chi^2$ )	p = 0,006 (ANOVA)	p = 0,006 ( $\chi^2$ )
RT previa al TPH	N.S ( $\chi^2$ )	N.S (T Student)	N.S ( $\chi^2$ )
QT previa al TPH	N.S ( $\chi^2$ )	N.S (T Student)	N.S ( $\chi^2$ )
Tipo de TPH	N.S ( $\chi^2$ )	p = 0,036 (ANOVA)	N.S ( $\chi^2$ )
Fuente de Progenitores	N.S ( $\chi^2$ )	N. S (ANOVA)	N.S ( $\chi^2$ )
Supervivencia	N.S ( $\chi^2$ )	N.S (T Student)	N.S ( $\chi^2$ )
Lesiones orales	N.S ( $\chi^2$ )	N. S (ANOVA)	N.S ( $\chi^2$ )

Tabla 72. Correlaciones entre edad, género y variables generales.

Con respecto a la interacción entre el género y la edad con la **patología cariosa, periodontal y salival**, no se obtuvo relación estadísticamente significativa entre el género y la patología cariosa o la patología salival de los pacientes de la muestra pero sí entre los grupos de edad con el número de ausencias ( $p=0,013$ ) el Índice de restauración ( $p=0,013$ ), el CAO( $p=0,002$ ), el CAOS ( $p=0,001$ ), y TSGI ( $p=0,015$ ), todos confirmados con Welch y Brown-Forsythe. Con respecto a la edad como media, se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas con las ausencias, el índice CAO, y CAOs ( $p<0,0005$ ) y el TSG I ( $p=0,038$ ). Todas estas correlaciones eran directas, excepto para el TSG I (Tabla 73).

	Género	Edad	Grupos de edad
<b>N° Caries</b>	N.S (ANOVA)	N.S (C. Pearson)	N.S (ANOVA)
<b>Ausencias</b>	N.S (ANOVA)	p<0,001	p<0,001 (ANOVA)
<b>N° Obturaciones</b>	N.S (ANOVA)	N.S (C. Pearson)	N.S (ANOVA)
<b>I. Restauración</b>	N.S (ANOVA)	N.S (C. Pearson)	p=0,013 (ANOVA)
<b>CAO</b>	N.S (ANOVA)	p<0,001	p=0,002 (ANOVA)
<b>CAOm</b>	N.S (ANOVA)	N.S (C. Pearson)	N.S (ANOVA)
<b>CAOs</b>	N.S (ANOVA)	p<0,001 (C. Pearson)	p=0,001 (ANOVA)
<b>TSG I</b>	N.S (ANOVA)	p=0,038(C. Pearson)	p=0,015 (ANOVA)
<b>TSG II</b>	N.S (ANOVA)	N.S (C. Pearson)	N.S (ANOVA)
<b>pH</b>	N.S (ANOVA)	N.S (C. Pearson)	N.S (ANOVA)
<b>I. Placa</b>	N.S (ANOVA)	N.S (C. Pearson)	N.S (ANOVA)
<b>CPTIN</b>	N. S ( $X^2$ )	N.S (ANOVA)	N. S ( $X^2$ )

Tabla 73. Correlaciones entre la patología cariosa, salival y periodontal, el género y la edad.

Se estudiaron, mediante la  $\chi^2$  de Pearson, las interacciones entre el género y los grupos de edad con cada una de las necesidades de tratamiento de los **dientes** y con una prueba de ANOVA la relación con la edad como media, obteniéndose relación estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) con el género ni con la edad como media, pero sí con los grupos de edad:

- El primero molar superior derecho (1.6) era el que mayor necesidad protésica necesitaba en el grupo de edad comprendido entre los 55 y 64 años.  $p=0,001$  ( $\chi^2$ )

- El primer premolar superior derecho (1.4)  $p=0,019$  ( $\chi^2$ ) se encontraba más veces “sano” en el grupo etario de 15 a 24 años. Entre los 35 - 44 años se encuentra en un mayor porcentaje de los pacientes con necesidad de obturar 2 superficies , de

los 55 – 64 años es donde menos pacientes presentan este diente sano, y en la franja de edad donde se presenta más su ausencia. Y de los 65- 74 años es donde más se encuentra la necesidad de exodoncia de este diente.

La correlación entre el género y la edad con las variables de la **patología periodontal** (índice de Placa y CPTIN), no mostraron en ningún caso una relación estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

En cuanto a la relación entre el género y la edad con la **patología salival** su estudio no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las variables y el género, pero sí con los grupos de edad, y la edad como media. El TSG I de los pacientes de 65 a 74 años era menor que el de los pacientes de los grupos etarios 35 - 44 años y 45 a 54 años (confirmado con DMS Y Bonferroni). Esta diferencia entre grupos etarios estadísticamente significativa no sucede con los datos obtenidos para la saliva estimulada (TSG II) ni tampoco para el pH. Con respecto a la edad como media, tras realizar una prueba de correlación de Pearson, se obtuvo que la edad como media influía en el resultado del TSG I ( $p = 0,038$ ).

Por último se estudió la relación que el género y la edad podían tener con las variables estudiadas durante el TPH, en el periodo en el que el paciente permanece aislado.

Dentro de esas variables en los **cultivos** se realizó el estudio mediante una prueba de  $\chi^2$  tanto de forma global para todos los pacientes de la muestra como de forma individualizada para cada fase del estudio. En el análisis de los cultivos realizados a todos los pacientes de la muestra no se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre los cultivos y los grupos de edad.

Pero sí entre los cultivos y la media de edad (Prueba T de Student) de modo que se observó que en el día 0 la media de edad de los pacientes con niveles de SM  $< 10^5$  ufc/ml saliva era mayor que la de los pacientes con niveles de SM  $> 10^5$  ( $p = 0,05$ ). Y en el día +21 la media de edad de los pacientes con niveles de SM y LB  $< 10^5$  ufc/ml ( $p = 0,015$ ;  $p = 0,17$ ). de saliva era mayor que la de los pacientes con niveles de SM y LB  $> 10^5$  (Tabla 74).

Con respecto a la relación de los cultivos y el género ( $\chi^2$ ), en concreto se observó que en el día +7 existía un mayor número de hombres con cultivo de LB  $< 10^5$  ufc/ml saliva, que de mujeres ( $p = 0,035$ ) (Tabla 74).

	$\chi^2$	T student	$\chi^2$
	Género	Edad	Grupos de edad
<b>CULTIVO LB -7</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM -7</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB 0</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM 0</b>	N. S	p= 0,005	N. S
<b>CULTIVO LB +7</b>	p= 0,035	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +7</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB +14</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +14</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB +21</b>	N. S	p= 0,017	N. S
<b>CULTIVO SM +21</b>	N. S	p = 0,015	N. S

Tabla 74. Correlaciones entre los cultivos de toda la muestra con el género y la edad

Si diferenciamos los cultivos realizados en cada grupo del estudio, en el grupo I no obtenemos tras realizar una  $\chi^2$  de Pearson tanto para el género como para la edad por intervalos ninguna relación estadísticamente significativa, y en la edad, tras realizar una ANOVA, tampoco. Tabla 75.

En la muestra de pacientes del grupo II, tras realizar una prueba de  $\chi^2$  sí se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas, existiendo en el cultivo de LB del día +7 (p=0,042) mayor porcentaje de hombres con cultivo de LB < 10<sup>5</sup>ufc/ml saliva, y el día +14 mayor porcentaje de mujeres con recuento de LB > 10<sup>5</sup>ufc/ml saliva (p=0,022).

Con respecto a la edad, tras realizar una prueba de ANOVA, se obtuvo que el día -7 (p=0,046), y en el día 0 (p=0,030) la media de edad de los pacientes que presentaban un recuento de LB <10<sup>5</sup>ufc/ml era mayor que la de aquellos que presentaban un recuento de LB >10<sup>5</sup>ufc/ml de saliva.

En cuanto a los intervalos de edad en esta muestra y su relación con los cultivos, al realizar una prueba de  $\chi^2$ , si se hallaron relación estadísticamente significativa entre



los pacientes de 15 – 24 años que presentaron un mayor porcentaje de recuento de SM  $>10^5$  ufc/ml de saliva en los días -7 y 0 ( $p=0,014$ ;  $p=0,013$ ).

	$\chi^2$	ANOVA	$\chi^2$
	Género	Edad	Grupos de edad
<b>CULTIVO LB -7</b>	N. S	$p=0,046$	N. S
<b>CULTIVO SM -7</b>	N. S	N. S	$p=0,014$
<b>CULTIVO LB 0</b>	N. S	$p=0,030$	N. S
<b>CULTIVO SM 0</b>	N. S	N. S	$p=0,013$
<b>CULTIVO LB +7</b>	$p= 0,042$	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +7</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB +14</b>	$p= 0,022$	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +14</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB +21</b>	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +21</b>	N. S	N. S	N. S

Tabla 75. Correlaciones entre género y edad con cultivos del grupos II.

Otra de las variables estudiadas durante el TPH fue la mucositis. No se encontró relación estadísticamente significativa entre a mucositis y el género o los grupos de edad pero sí con la media de edad:

- Día 0 OMS: La media de edad de los pacientes con grado 2 es menor que la media de edad de los pacientes con grado 0 y 1 (no confirmado con Bonferroni, pero sí con DMS).
- Día 0 NCI: La media de edad de los pacientes con grado 2 es menor que la media de edad de los pacientes con grado 0 y 1 (no confirmado con Bonferroni, pero sí con DMS). (Tabla 76).

	$\chi^2$	ANOVA	$\chi^2$
	Género	Edad	Edad por intervalos
<b>Mucositis OMS -7</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S
<b>Mucositis NCI -7</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S
<b>Mucositis OMS 0</b>	N. S	ANOVA p=0,049	N. S
<b>Mucositis NCI 0</b>	N. S	ANOVA p=0,049	N. S
<b>Mucositis OMS +7</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S
<b>Mucositis NCI +7</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S
<b>Mucositis OMS +14</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S
<b>Mucositis NCI +14</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S
<b>Mucositis OMS +21</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S
<b>Mucositis NCI +21</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S

Tabla 76. Correlaciones entre la mucositis el género y la edad en los pacientes del grupo II.

La **alimentación** que recibía el paciente durante su estancia en la zona de aislamiento no reflejó ninguna asociación estadísticamente significativa con la edad, pero sí con el género. Se observó una mayor frecuencia de alimentación líquida en hombres y que en mujeres en el día 0 (p =0,037) (Tabla 77).

	$\chi^2$	ANOVA	$\chi^2$
	Género	Edad	Edad por intervalos
<b>Alimentación -7</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S ( $X^2$ )
<b>Alimentación 0</b>	p=0,037	N. S (ANOVA)	N. S ( $X^2$ )
<b>Alimentación +7</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S ( $X^2$ )
<b>Alimentación +14</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S ( $X^2$ )
<b>Alimentación +21</b>	N. S	N. S (ANOVA)	N. S ( $X^2$ )

Tabla 77. Correlaciones entre la alimentación y el género y la edad.

Finalmente no se ha encontrado ninguna relación o influencia estadísticamente significativa entre la **analgesia**, el número de **neutrófilos**, y el **protocolo preventivo** que se administraba a los pacientes durante el TPH y el género o la edad.

### V.B.3 PATOLOGÍA PREVIA Y TPH

Se analizaron también las asociaciones existentes entre la neoplasia hematológica, y el tipo de trasplante.

Se obtuvo que existía una asociación entre la neoplasia diagnosticada y el tipo de TPH realizado (chi – cuadrado,  $p= 0,001$ ), concretamente entre las leucemias y los TPH alogénicos y los mielomas y los TPH autólogos.

El tratamiento con RT, recibido por los pacientes, también mostró una relación estadísticamente significativa tanto con la neoplasia hematológica como con el tipo de trasplante, siendo suministrada con menor frecuencia en el trasplante autólogo (chi – cuadrado,  $p=0,027$ ), y con menor frecuencia en los linfomas y mielomas frente a las leucemias (chi – cuadrado,  $p =0,01$ ). No se encontró relación entre la patología previa, el tipo de TPH y la QT.

También se estudiaron posibles asociaciones entre la patología previa o el tipo de TPH y la patología salival, cariosa o periodontal (Tabla 78). Se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 78):

- Patología previa – Patología cariosa: Se obtuvo una asociación con las ausencias y el CAOS (ANOVA,  $p=0,001$  y  $p=0,011$  respectivamente): Los pacientes con mieloma presentaban una mayor tasa de ausencias y un CAOS mayor frente a los diagnosticados de leucemias o linfomas.

- Patología previa – Patología salival (TSG y pH): Sin asociación estadística significativa (ANOVA,  $p> 0,05$ ).

- Patología previa – Patología periodontal: Sin asociación estadística significativa (chi -cuadrado,  $p> 0,05$ ).

- TPH y– Patología cariosa y salival: Sin asociación estadística significativa (ANOVA,  $p> 0,05$ ).

- TPH - Patología periodontal: CPTIN I ( $p= 0,037$  ,  $X^2$ ), CPTIN III ( $p= 0,002$  ,  $X^2$ ), CPTIN IV ( $p= 0,032$  ,  $X^2$ ) CPTIN VI ( $p= 0,003$  ,  $X^2$ ): Estos sextantes se encontraba más veces sano en alogénicos que en autólogos, y el valor 1 (THD) se daba con más frecuencia en autólogos que en alogénicos.

	Patología previa	TPH
Nº Caries	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
Ausencias	p= 0,001	N. S (ANOVA)
Nº Obt	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
I. R.	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
CAO	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
CAOm	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
CAOs	p= 0,001	N. S (ANOVA)
pH	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
TSG I	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
TSG II	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
Índice de Placa	N. S (ANOVA)	N. S (ANOVA)
CPTIN I	N. S ( $X^2$ )	p= 0,037 ( $X^2$ )
CPTIN II	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )
CPTIN III	N. S ( $X^2$ )	p= 0,002 ( $X^2$ )
CPTIN IV	N. S ( $X^2$ )	p= 0,032 ( $X^2$ )
CPTIN V	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )
CPTIN VI	N. S ( $X^2$ )	p= 0,003 ( $X^2$ )

Tabla 78. Correlaciones entre los cultivos y la patología cariosa y periodontal.

Se estudiaron también posibles asociaciones entre el TSG y el tratamiento de RT recibido por el paciente, obteniéndose que los pacientes que recibieron RT presentaron un TSG I menor (ANOVA, p =0,019).

### V.B.4 PATOLOGÍA BUCODENTAL

Dentro de las relaciones o influencias de la patología cariosa se estudió las correlaciones de las variables entre sí, como puede observarse en la Tabla X se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas entre el número de caries y el I.R (relación inversa), CAO y CAOM; las ausencias y el CAO, CAOS y CAOM; y el número de obturaciones y el I.R y el CAO (Tabla 79).

Correlación de Pearson							
	Nº Caries	Ausencias	Nº Obturaciones	I. R	CAO	CAOm	CAOs
Nº Caries		N.S	N.S	p=0,029	p=0,003	p=0,011	N.S
Ausencias	N.S		N.S	N.S	p=0,000	p=0,000	p=0,000
Nº Obturaciones	N.S	N.S		p=0,000	p=0,000	N.S	N.S
I. Restauración	p=0,029	N.S	p=0,000		N.S	N.S	N.S
CAO	p=0,003	p=0,000	p=0,000	N.S		p=0,000	p=0,000
CAOm	p=0,011	p=0,000	N.S	N.S	p=0,000		p=0,000
CAOs	N.S	p=0,000	N.S	N.S	p=0,000	p=0,000	

Tabla 79. Correlaciones de las variables de la patología cariosa entre sí.

También se estudió la relación de la patología cariosa con la **patología salival** (Corelación de Pearson) y no se obtuvo ninguna relación estadísticamente significativa, ni tampoco con el **Índice de placa** (prueba  $\chi^2$ ).

Estudiamos, mediante una prueba de T de Student, también la relación que la patología cariosa del paciente pudiera tener sobre los resultados de los **cultivos** obtenidos posteriormente, no obteniéndose ninguna relación estadísticamente significativa ni con el CPTIN (chi – cuadrado,  $p>0,05$ ), ni con el índice de placa ni el TSG o el pH (ANOVA,  $p>0,05$ ), en cambio sí con la patología cariosa, y como vemos en la Tabla 80, se obtuvieron las siguientes asociaciones:

- Cultivo SM-7 – Nº Obturaciones: La media del número de obturaciones era mayor en los pacientes con niveles altos de SM en el día -7  $p= 0,011$
- Cultivo SM 0 – Ausencias: La media del número de ausencias era mayor en los pacientes con niveles altos de SM en el día 0  $p= 0,006$

- Cultivo SM 0 –CAO: La media del número CAO era mayor en los pacientes con niveles altos de SM en el día -0 p= 0,004
- Cultivo SM 0 –CAOS: La media del número CAOS era mayor en los pacientes con niveles altos de SM en el día 0 p= 0,002
- Cultivo LB +7 - N° Obts era mayor en los pacientes con recuento de LB >10<sup>5</sup> en día +7 p= 0,038
- Cultivo SM +7: Ausencias (p= 0,000), núm. de obt (p= 0,003) y CAOS (p= 0,001) mayor en pacientes con niveles altos de SM
- Cultivos LB+14 : Ausencias (p= 0,037) y núm. de obturaciones (p= 0,027) mayor en pacientes con niveles altos de LB en día +14
- Cultivos SM+14 : Ausencias (p= 0,000) y núm. de obturaciones (p= 0,001) y CAOS (p= 0,001) mayor en pacientes con niveles altos de SM en día +14

	Prueba T de Student									
	Cultivo LB -7	Cultivo SM -7	Cultivo LB 0	Cultivo SM 0	Cultivo LB +7	Cultivo SM +7	Cultivo LB +14	Cultivo SM +14	Cultivo LB +21	Cultivo SM +21
<b>N° Caries</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Ausencias</b>	N. S	N. S	N. S	p= 0,006	N. S	p= 0,000	p= 0,037	p= 0,000	N. S	N. S
<b>N° Obt</b>	N. S	p= 0,011	N. S	N. S	p= 0,038	p= 0,003	p= 0,027	p= 0,001	N. S	N. S
<b>I. R.</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CAO</b>	N. S	N. S	N. S	p= 0,004	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CAOm</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CAOs</b>	N. S	N. S	N. S	p= 0,002	N. S	p= 0,001	N. S	p= 0,001	N. S	N. S

Tabla 80. Correlaciones entre los cultivos y la patología cariosa.

En el grupo II del estudio se registraron otras variables como la alimentación , la analgesia o los neutrófilos. No se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre la patología cariosa (ANOVA, p>0,05), salival(ANOVA, p>0,05), y periodontal (ANOVA y chi-cuadrado, p>0,05), con la **alimentación** del paciente, la mucositis o la **analgesia** suministrada durante el TPH, o la **mucositis**.

Mediante un análisis de correlación de Pearson, se indagó si el estado bucodental del paciente influía sobre el recuento de **neutrófilos** buscando correlaciones entre esta variable y la patología cariosa, el TSG y el índice de placa en los pacientes del grupo II (Tabla 81)

No se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas con el número de caries, CAO, CAOM, ni TSG. Pero sí existía una asociación entre las ausencias y CAOs y el número de neutrófilos en el día +7, de modo que a mayor número de ausencias o mayor CAOs, mayor número de neutrófilos en +7, y en el día +14. En el número de obturaciones en el día -7 a mayor número de obturaciones, menor número de neutrófilos. Y entre el I. Restauración y el número de neutrófilos en el día 0, de modo que a mayor Índice de restauración, menor número de neutrófilos en D0.

Con respecto al Índice de placa a mayor índice de placa menor número de neutrófilos en D0. En cambio con el CPTIN no se encontró relación estadísticamente significativa con los neutrófilos (ANOVA,  $p > 0,05$ )

	Correlación de Pearson									
	N° Caries	Ausencias	N° Obt	I.R	CAO	CAOm	CAOs	TSGI	TSGII	I.Placa
<b>Neutrófilos -7</b>	N. S	N. S	p=0,044	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Neutrófilos 0</b>	N. S	N. S	N. S	p=0,048	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	p=0,001
<b>Neutrófilos +7</b>	N. S	p=0,018	N. S	N. S	N. S	N. S	p=0,022	N. S	N. S	N. S
<b>Neutrófilos +14</b>	N. S	p=0,003	N. S	N. S	N. S	N. S	p=0,008	N. S	N. S	N. S
<b>Neutrófilos +21</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S

Tabla 81. Correlaciones entre la patología cariosa, TSG e I. Placa y el recuento de neutrófilos en los pacientes del grupo II



Se estudiaron las correlaciones de las variables de la **patología salival** entre sí (TSG I, TSGII y pH ) y con la patología periodontal (I.P y CPTIN) y no se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas con el índice de placa pero sí entre el TSGI y el TSGII (Tabla 82)

	Correlación de Pearson				ANOVA
	I. Placa	TSG I	TSG II	pH	CPTIN
I. Placa		N.S	N.S	N.S	N.S
TSG I	N.S		p=0,000	N.S	N.S
TSG II	N.S	p=0,000		N.S	N.S
pH	N.S	N.S	N.S		N.S
CPTIN	N.S	N.S	N.S	N.S	

Tabla 82. Correlaciones entre la patología salival y el índice de placa.

Mediante una prueba de chi – cuadrado también se estudiaron posibles asociaciones entre el I. Placa y TSG con la patología cariosa no encontrándose asociaciones estadísticamente significativas.

La patología bucodental (cariosa, salival y periodontal) no mostró influencia en el **dolor** semanal experimentado por los pacientes durante el periodo de aislamiento, excepto en el caso de las ausencias, que sí influyeron en el dolor experimentado por los pacientes durante la segunda y tercera semana (Correlación de Pearson, p=0,021 y p=0,035, respectivamente)

Las **lesiones orales** registradas en los pacientes del estudio no mostraron relación estadísticamente significativa con la patología salival, el recuento de neutrófilos (ANOVA, p>0,05), ni con la patología previa, el tipo de TPH, la mucositis, el tipo de alimentación o los cultivos (chi – cuadrado, p>0,05); pero sí con la analgesia administrada durante el periodo de aislamiento:

- En el día +21(chi – cuadrado, p<0,001) los pacientes sin lesiones orales previas se asociaban a la no administración de analgesia, los pacientes con torus mandibular a la administración de AINES, y los que presentaron en la exploración inicial quelitis angular, a la administración de opiáceos

### V.B.5 PROTOCOLO PREVENTIVO ADMINISTRADO.

Dentro de las correlaciones con el protocolo preventivo administrado se estudiaron las que pudieran existir con las **variables del TPH** (tipo de neoplasia hematológica, tipo de TPH y fuente de progenitores) mediante la correlación de Pearson obteniéndose tanto en el grupo I como en el grupo II que no existía una relación estadísticamente significativa entre las variables (Tabla X).

	Neoplasia hematológica	Tipo de TPH	Fuente de Progenitores
<b>PLACEBO</b>	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )
<b>CONTROL</b>	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )
<b>CERVITEC</b>	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )
<b>Placebo barniz-Placebo colutorio</b>	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )
<b>Placebo barniz- Chx colutorio</b>	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )
<b>Chx barniz- Placebo colutorio</b>	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )	N. S ( $X^2$ )

Tabla 83. Correlaciones entre el tto. administrado en cada grupo y las variables propias del TPH

Tras el análisis estadístico, mediante la prueba de chi - cuadrado, entre el tto. administrado a los pacientes en el grupo II y su efecto sobre la **mucositis** desarrollada por los mismos durante el transcurso del TPH, y la **analgesia** requerida durante el periodo de aislamiento, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa y por tanto, parece no ejercer ningún efecto los tratamientos administrados sobre la mucositis oral, y el manejo del dolor.

Entre el tto administrado y el tipo de **alimentación** que precisaban los pacientes del grupo II se halló una asociación ( $p=0,018$ ), tras realizar una prueba de  $\chi^2$ , a nivel de Alimentación- Tto administrado (Barnices y colutorios). En el día +7, a los pacientes

a los que se les administró Placebo barniz- Colutorio Chx eran los que con menor frecuencia presentaban una alimentación normal ese día, dándose un mayor porcentaje de dieta blanda en estos pacientes, mientras que la alimentación líquida era más frecuente en pacientes tratados con barniz placebo y placebo colutorio.

Con respecto al recuento de **neutrófilos** en el grupo II, tampoco se observó ninguna influencia o relación estadísticamente significativa (ANOVA  $p>0,05$ ) con el tratamiento administrado

Sí se encontraron relaciones estadísticamente significativas o influencia del tratamiento administrado en el grupo I y los **cultivos** realizados a esos pacientes (Tabla 84), y un mayor porcentaje de pacientes con cultivos bajos de SM ( $<10^5$  ufc/ml saliva) en los días 0, y +7 en el grupo al que se le administró barniz cervitec, mientras que en el día +14 existía un mayor porcentaje de cultivos con SM altos en ese mismo grupo. En cuanto a una relación entre el tiempo y el tipo de tratamiento administrado con los LB en el grupo I, no se encontró relación estadísticamente significativa. El tratamiento administrado en el grupo II no reveló ninguna influencia en el recuento de SM ni de LB.

	$\chi^2$	
	Tto administrado Grupo I	Tto administrado Grupo II
<b>CULTIVO LB -7</b>	N.S.	N.S.
<b>CULTIVO SM -7</b>	N.S.	N.S.
<b>CULTIVO LB 0</b>	N.S.	N.S.
<b>CULTIVO SM 0</b>	$p=0,040$	N.S.
<b>CULTIVO LB +7</b>	N.S.	N.S.
<b>CULTIVO SM +7</b>	$p=0,004$	N.S.
<b>CULTIVO LB +14</b>	N.S.	N.S.
<b>CULTIVO SM +14</b>	$p=0,026$	N.S.
<b>CULTIVO LB +21</b>	N.S.	N.S.
<b>CULTIVO SM +21</b>	N.S.	N.S.

Tabla 84. Correlaciones entre el tto. administrado en cada grupo y los cultivos realizados.

## V.B.6 MUCOSITIS

Tras aplicar una prueba de  $\chi^2$  no se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la mucositis y las **variables del TPH** ( neoplasia hematológica, fuente de progenitores, y tipo de trasplante realizado), para ninguna de las dos escalas.

Como ya hemos comentado tampoco se observó ninguna relación estadísticamente significativa tras realizar la misma prueba con **el tto. administrado** a los pacientes el grupo II.

Al relacionar la mucositis con el tipo de **alimentación** que precisaba el paciente (Tabla 85), se encontraron las siguientes asociaciones directas:

### **Mucositis OMS y NCI día 0 – Alimentación día 0:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y del NCI el día 0 del TPH y los que requerían ese día una alimentación normal.

Los pacientes que presentaban un grado 2 de mucositis según la escala de la OMS y del NCI el día 0 del TPH y los que requerían ese día una alimentación blanda (sólo 3 pacientes presentaron grado 2 y a los res se les administró dieta blanda)

### **Mucositis OMS y NCI día 0 – Alimentación día +7:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que requerían una alimentación normal 7 días después.

También entre los pacientes que presentaban un grado 2 de mucositis según esas escalas y precisaban alimentación parenteral 7 días después.

### **Mucositis día +7 – Alimentación día +14:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado de mucositis 0 según la escala de la OMS y la del NCI el día +7 y los pacientes que requerían de una alimentación normal el día +14.

Los pacientes que presentaban un grado de mucositis 2 según la escala de la OMS y la del NCI el día +7 y los pacientes que requerían de una alimentación líquida el día +14.

Los pacientes que presentaban un grado de mucositis 3 y 4 según la escala de la OMS y un grado 3 según la escala del NCI el día +7 y los pacientes que requerían de una alimentación parenteral el día +14.

#### **Mucositis día +7 – Alimentación día +21:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado de mucositis 2 según la escala de la OMS el día +7 y los pacientes que requerían de una alimentación líquida el día +21.

Los pacientes que presentaban un grado de mucositis 3 según la escala de la OMS el día +7 y los pacientes que requerían de una alimentación parenteral el día +21.

#### **Mucositis +14 – Alimentación día 0:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala del NCI el día +14 y los pacientes que requerían de una alimentación normal el día 0.

Los pacientes que presentaban un grado 3 de mucositis según la escala del NCI el día +14 y los pacientes que requerían de una alimentación líquida dos semanas antes.

#### **Mucositis +14 – Alimentación +7:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI el día +14 y los pacientes que requerían de una alimentación normal la semana anterior.

Los pacientes que presentaban un grado 1 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI el día +14 y los pacientes que requerían de una alimentación blanda una semana después.

Los pacientes que presentaban un grado 4 de mucositis según la escala de la OMS y los pacientes que precisaron alimentación por vía parenteral una semana antes.

**Mucositis día +14 – Alimentación día +14:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado de mucositis 0 según la escala de la OMS y la del NCI el día +14 y los pacientes que requerían de una alimentación normal ese mismo día.

Los pacientes que presentaban un grado 1 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI el día +14 y los pacientes que requerían de una alimentación blanda ese día.

Los pacientes que presentaban un grado 3 y 4 de mucositis según la escala de la OMS y un grado 3 según la escala del NCI el día +14 y los pacientes que requerían de una alimentación líquida y parenteral respectivamente ese día.

**Mucositis día +14 – Alimentación día +14:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y los pacientes que requerían una alimentación normal.

Los pacientes que presentaban un grado 3 de mucositis según la escala de la OMS y los pacientes que requerían una alimentación líquida.

Los pacientes que presentaban un grado 4 de mucositis según la escala de la OMS y los pacientes que requerían una alimentación parenteral.

**Mucositis +21 – Alimentación día 0:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación normal el día 0.

Los pacientes que presentaban un grado 1 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación blanda tres semanas antes.

**Mucositis +21 – Alimentación día +7:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación normal el día +7.

Los pacientes que presentaban un grado 1 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación líquida dos semanas antes.

Los pacientes que presentaban un grado 2 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación parenteral dos semanas antes.

#### **Mucositis +21 – Alimentación día +14:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación normal el día +14.

Los pacientes que presentaban un grado 1 y 2 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación parenteral una semana antes.

#### **Mucositis +21 – Alimentación día +21:**

Relación directa entre:

Los pacientes que presentaban un grado 2 de mucositis según la escala del NCI y de la OMS el día +21 y los pacientes que requerían de una alimentación líquida o parenteral ese día.

	Chi – cuadrado				
	Alimentación D. -7	Alimentación D. 0	Alimentación D. +7	Alimentación D. +14	Alimentación D. +21
<b>Mucositis OMS D. -7</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Mucositis NCI D. -7</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Mucositis OMS D. 0</b>	N.S	p= 0,000	p= 0,008	N.S	N.S
<b>Mucositis NCI D. 0</b>	N.S	p= 0,000	p= 0,008	N.S	N.S
<b>Mucositis OMS D. +7</b>	N.S	N.S	p= 0,000	p= 0,000	p= 0,038
<b>Mucositis NCI D. +7</b>	N.S	N.S	p= 0,000	p= 0,000	N.S
<b>Mucositis OMS D. +14</b>	N.S	N.S	p= 0,005	p= 0,000	p= 0,004
<b>Mucositis NCI D. +14</b>	N.S	p= 0,045	p= 0,010	p= 0,000	N.S
<b>Mucositis OMS D. +21</b>	N.S	p= 0,014	p= 0,002	p= 0,011	p= 0,000
<b>Mucositis NCI D. +21</b>	N.S	p= 0,014	p= 0,002	p= 0,011	p= 0,000

Tabla 85. Correlaciones entre la mucositis y la alimentación en el grupo II.



Mediante una prueba  $\chi^2$  se estudiaron las posibles relaciones entre la mucositis y la **analgesia** administrada a los pacientes durante el periodo de aislamiento (Tabla 86) y se encontraron:

**Mucositis día 0 – Analgesia día 0:**

Existe una relación directa entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que no requerían de tratamiento analgésico ese día. También entre los pacientes que presentaban un grado 1 de mucositis según esas escalas y precisaban tratamiento analgésico de algún tipo, ya sea con paracetamol, AINES u opiáceos.

**Mucositis día 0 – Analgesia día +7:**

Existe una relación directa entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que no requerían de tratamiento analgésico ese día. También entre los pacientes que presentaban un grado 1 de mucositis según las mismas escalas y precisaban tratamiento analgésico mediante paracetamol o AINES y los que presentaban un grado 2 de mucositis y precisaban tratamiento con opiáceos.

**Mucositis día +7 – Analgesia día +7:**

Existe una relación directa entre los pacientes que presentaban un grado 0 de mucositis según la escala del NCI el día +7 y los pacientes que no requerían tratamiento analgésico ese día, y los pacientes que presentaban un grado 3 de mucositis según la misma escala y requerían de tratamiento analgésico mediante opiáceos ese día.

**Mucositis +7 – Analgesia +14:**

Existe una relación directa entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que no requerían de tratamiento analgésico ese día.

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 3 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que requerían tratamiento analgésico mediante opiáceos ese día.

**Mucositis día +7 – Analgesia día + 21:**

Existe una relación directa entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 2 de mucositis según la escala del NCI el día +7 y los que requerían de tratamiento analgésico el día + 21 mediante paracetamol o AINES.

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 3 de mucositis según la escala del NCI el día + 7 y los que requerían tratamiento analgésico mediante opiáceos el día +21 del TPH.

**Mucositis día +14 – Analgesia +14:**

Existe una relación directa entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que no requerían de tratamiento analgésico ese día.

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 2 de mucositis según la escala de la OMS y los que requerían tratamiento analgésico mediante paracetamol o AINES ese día.

Los pacientes que presentaban ese día un grado de mucositis 4 según la escala de la OMS y 3 según la del NCI y los que requerían tratamiento analgésico mediante opiáceos ese día.

**Mucositis día +21 – Analgesia día 0:**

Existe una relación directa entre los pacientes que presentaban ese día un Grado 2 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que requerían tratamiento analgésico mediante paracetamol o AINES tres semanas antes e inversamente proporcional con aquellos pacientes que no requerían tratamiento analgésico tres semanas antes.

**Mucositis día +21- Analgesia día +7:**

Existe una relación directa entre los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI en el día +21 y los que no requerían tratamiento analgésico dos semanas antes, los que presentaban un grado 1 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI en el día +21 y los que

requerían tratamiento analgésico mediante paracetamol o AINES y los pacientes que presentaban un grado 2 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI en el día +21 y los que requerían tratamiento analgésico mediante opiáceos dos semanas antes.

**Mucositis día +21- Analgesia día +14:**

Existe una relación directamente proporcional entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que no requerían de tratamiento analgésico una semana antes.

Los pacientes que presentaban un Grado 2 de mucositis en el día +21 según la escala de la OMS y la del NCI y los que requerían tratamiento analgésico mediante opiáceos en el día +14..

**Mucositis día +21- Analgesia día +21:**

Existe una relación directamente proporcional entre:

Los pacientes que presentaban ese día un Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y la del NCI y los que no requerían de tratamiento analgésico ese mismo día.

Los pacientes que presentaban un Grado 2 de mucositis en el día +21 según la escala de la OMS y la del NCI y los que requerían tratamiento analgésico mediante paracetamol o AINES ese mismo día.

	Chi – cuadrado				
	Analgesia D. -7	Analgesia D. 0	Analgesia D. +7	Analgesia D. +14	Analgesia D. +21
<b>Mucositis OMS D. -7</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Mucositis NCI D. -7</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Mucositis OMS D. 0</b>	N.S	p= 0,003	p= 0,000	p= 0,029	N.S
<b>Mucositis NCI D. 0</b>	N.S	p= 0,003	p= 0,000	p= 0,029	N.S
<b>Mucositis OMS D. +7</b>	N.S	N.S	N.S	p= 0,002	N.S
<b>Mucositis NCI D. +7</b>	N.S	N.S	p= 0,037	p= 0,000	p= 0,041
<b>Mucositis OMS D. +14</b>	N.S	N.S	N.S	p<0,005	N.S
<b>Mucositis NCI D. +14</b>	N.S	N.S	N.S	p<0,005	N.S
<b>Mucositis OMS D. +21</b>	N.S	p= 0,032	p= 0,009	p= 0,004	p<0,005
<b>Mucositis NCI D. +21</b>	N.S	p= 0,032	p= 0,009	p= 0,004	p<0,005

Tabla 86. Correlaciones entre la mucositis y la analgesia en el grupo II.

Mediante una prueba de Anova se realizaron los cruces entre la mucositis y el recuento de **neutrófilos** en los pacientes del grupo II, no encontrándose ninguna relación estadísticamente significativa entre las dos variables.

Sí se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los grados de mucositis experimentados por los pacientes del grupo II, y registrados con ambas escalas y los **cultivos** de LB y SM realizados mediante prueba de chi – cuadrado de Pearson (Tabla 87).

Existe asociación directa entre:

- Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 7 del TPH y niveles bajos ( $<10^5$ ) en el cultivo de SM en el día +14 del TPH ( $p < 0,016$ ).
- Grado 1 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 7 del TPH y niveles altos ( $>10^5$ ) en el cultivo de SM en el día +14 del TPH ( $p < 0,016$ ).
- Grado 0 de mucositis según la escala del NCI en el día + 7 del TPH y niveles bajos ( $<10^5$ ) en el cultivo de SM en el día +14 del TPH ( $p < 0,039$ ).
- Grado 1 de mucositis según la escala del NCI en el día + 7 del TPH y niveles altos ( $>10^5$ ) en el cultivo de SM en el día +14 del TPH ( $p < 0,039$ ).

Niveles bajos de mucositis se relacionaban con niveles bajos de SM una semana después, y grados altos de mucositis con niveles altos de SM una semana después.

- Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 14 del TPH y niveles bajos ( $<10^5$ ) en el cultivo de SM en el día -7 del TPH ( $p < 0,038$ ).
- Grado 4 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 14 del TPH y niveles altos ( $>10^5$ ) en el cultivo de SM en el día -7 del TPH ( $p < 0,038$ ).
- Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 21 del TPH y niveles bajos ( $<10^5$ ) en el cultivo de SM en el día -7 del TPH ( $p < 0,000$ ).
- Grado 1 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 21 del TPH y niveles altos ( $>10^5$ ) en el cultivo de SM en el día -7 del TPH ( $p < 0,000$ ).
- Grado 0 de mucositis según la escala del NCI en el día + 21 del TPH y niveles bajos ( $<10^5$ ) en el cultivo de SM en el día -7 del TPH ( $p < 0,000$ ).
- Grado 1 de mucositis según la escala del NCI en el día + 21 del TPH y niveles altos ( $>10^5$ ) en el cultivo de SM en el día -7 del TPH ( $p < 0,000$ ).

Los pacientes que comenzaban el trasplante con niveles bajos de SM eran los que en los últimos días de TPH tenían los niveles más bajos de mucositis y los que empezaban con niveles altos tenían grado 4 en día +14 y grado 1 en día +21 (en el +21 la mayoría de los pacientes presentan grado 0)

	Chi- cuadrado									
	CULTIVO LB -7	CULTIVO SM -7	CULTIVO LB 0	CULTIVO SM 0	CULTIVO LB +7	CULTIVO SM +7	CULTIVO LB +14	CULTIVO SM +14	CULTIVO LB +21	CULTIVO SM +21
<b>Mucositis OMS D. -7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis NCI D. -7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis OMS D. 0</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis NCI D. 0</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis OMS D. +7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	p= 0,016	N. S	N. S
<b>Mucositis NCI D. +7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	p= 0,039	N. S	N. S
<b>Mucositis OMS D. +14</b>	N. S	p= 0,038	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis NCI D. +14</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis OMS D. +21</b>	N. S	p= 0,000	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis NCI D. +21</b>	N. S	p= 0,000	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S

Tabla 87. Correlaciones entre mucositis y cultivos en el grupo II.

### V.B.7 CULTIVOS

Se estudiaron las posibles relaciones entre los cultivos, de cada uno de los grupos por separado y de forma conjunta, y las **variables del TPH** (neoplasia hematológica, fuente del TPH, y tipo de TPH) mediante una prueba de chi cuadrado, y no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables ni para el grupo I ni para el grupo II, ni para el total de la muestra.

Tras realizar el cruce, mediante la prueba de chi - cuadrado, entre los cultivos realizados en el grupo II y la **alimentación** registrada en esos pacientes durante el periodo de aislamiento se obtuvo una asociación directa entre la alimentación registrada en el día 0 del TPH y los niveles de SM en el día -7 del TPH, asociándose la alimentación blanda con altos niveles de SM ( $p= 0,048$ )

El estudio de la relación entre los cultivos del grupo II y el tipo de **analgesia** que precisaron los paciente reflejaron una asociación directa, tras realizar una prueba de chi - cuadrado, entre el uso de AINES y paracetamol (Grado 1 de analgesia) durante el día +14 del TPH y niveles altos de LB registrado en el día +7 del TPH ( $p< 0,044$ ). Una asociación directa entre la no necesidad de tratamiento analgésico (Grado 0 de analgesia) durante el día +21 del TPH y niveles altos de LB registrado en el día -7 del TPH así como entre el uso de opiáceos y niveles bajo en los cultivos de LB en ese día ( $p< 0,045$ ). Y entre el uso de AINES y paracetamol (Grado 1 de analgesia) durante el día +21 del TPH y niveles altos de SM registrado en el día -7 del TPH ( $p< 0,001$ ). (Tabla 88)



	CULTIV O LB -7	CULTIV O SM -7	CULTIV O LB 0	CULTIV O SM 0	CULTIV O LB +7	CULTIV O SM +7	CULTIV O LB +14	CULTIV O SM +14	CULTIV O LB +21	CULTIV O SM +21
<b>Analgesia D. -7</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Analgesia D. 0</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Analgesia D. +7</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Analgesia D. +14</b>	N.S	N.S	N.S	N.S	p= 0,044	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S
<b>Analgesia D. +21</b>	p= 0,045	p= 0,001	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S

Tabla 88. Correlaciones entre cultivos del grupo II y analgesia.

Tras realizar una prueba T de Student también se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas entre el recuento de **neutrófilos** y los cultivos en el grupo II (Tabla 89):

- Cultivo SM Día 0 – Neutrófilos D + 7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos en el día 0 que presentaban niveles de SM  $< 10^5$ .
- Cultivos SM D +7 – Neutrófilos D +7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de SM  $> 10^5$ .
- Cultivos SM D +14 – Neutrófilos D +7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de SM  $> 10^5$ .
- Cultivos SM D+21 Neutrófilos +7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de SM  $> 10^5$ .
- Cultivos LB D +7 – Neutrófilos D 0: La media del número de neutrófilos en el día 0 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de LB  $< 10^5$ .

	Prueba T de Student				
	Neutrófilos -7	Neutrófilos 0	Neutrófilos +7	Neutrófilos +14	Neutrófilos +21
<b>CULTIVO LB -7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM -7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB 0</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM 0</b>	N. S	N. S	p=0,002	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB +7</b>	N. S	p=0,038	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +7</b>	N. S	N. S	p=0,008	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB +14</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +14</b>	N. S	N. S	p=0,018	N. S	N. S
<b>CULTIVO LB +21</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>CULTIVO SM +21</b>	N. S	N. S	p=0,013	N. S	N. S

Tabla 89. Correlaciones entre los cultivos y el recuento de neutrófilos en el grupo II.

### V.B.8 NEUTRÓFILOS

Al valorar la interacción mediante ANOVA del recuento de neutrófilos con las **variables del TPH**, neoplasia hematológica fuente y tipo de TPH, mediante una prueba de ANOVA, no se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas con el tipo de TPH realizado al paciente, ni con la fuente de progenitores, pero sí con el tipo de neoplasia diagnosticada, de modo que el recuento de neutrófilos el primer día de aislamiento (-7) era mayor en los pacientes diagnosticados de Linfoma que en los que padecían Leucemia o Mieloma (Confirmado con DMS y Bonferroni) y en el +14 las leucemias menos neutrófilos que los mielomas (Confirmado con DMS y Bonferroni)(Tabla X)

Tras realizar una prueba de T de student, no se obtuvo relación estadísticamente significativa entre los neutrófilos y la supervivencia (Tabla 90)

	ANOVA	ANOVA	ANOVA	T STUDENT
	Neoplasia hematológica	Tipo de TPH	Fuente de TPH	Supervivencia
<b>Neutrófilos -7</b>	p=0,004	N. S	N. S	N. S (Prueba T)
<b>Neutrófilos 0</b>	N. S	N.S	N. S	N. S (Prueba T)
<b>Neutrófilos +7</b>	N.S	N. S	N. S	N. S (Prueba T)
<b>Neutrófilos +14</b>	p=0,022	N. S	N. S	N. S (Prueba T)
<b>Neutrófilos +21</b>	N. S	N. S	N. S	N. S (Prueba T)

Tabla 90. Correlaciones entre el número de neutrófilos, las variables del TPH y la supervivencia en el grupo II

No se encontró relación estadísticamente significativa entre los neutrófilos y la **analgesia** requerida por los pacientes durante el periodo de aislamiento (ANOVA,  $p > 0,05$ ), ni con el **dolor** experimentado por los pacientes (correlación de Pearson,  $p > 0,05$ ).

Se estudió la relación del recuento de neutrófilos en los distintos días del aislamiento entre sí, obteniéndose las siguientes correlaciones (Tabla 91):

Neutrófilos - 7 Neutrófilos 0 ( $p = 0,027$ ): A mayor número de neutrófilos en D -7, mayor número de neutrófilos en DO

Neutrófilos +7 – Neutrófilos +14 y +21: A mayor número de neutrófilos en +7 mayor número de neutrófilos en +14 y +21  $p= 0,003$  y  $p= 0,001$  respectivamente

Neutrófilos +14 – Neutrófilos +21: A mayor número de neutrófilos en +14, mayor número de neutrófilos en +21  $p<0,001$

	Correlación $\chi^2$ de Pearson				
	Neutrófilos -7	Neutrófilos 0	Neutrófilos +7	Neutrófilos +14	Neutrófilos +21
Neutrófilos -7	N. S	p=0,027	N. S	N. S	N. S
Neutrófilos 0	p=0,027	N. S	N. S	N. S	N. S
Neutrófilos +7	N. S	N. S	N. S	p=0,003	p=0,001
Neutrófilos +14	N. S	N. S	p=0,003	N. S	p=0,000
Neutrófilos +21	N. S	N. S	p=0,001	p=0,000	N. S

Tabla 91. Correlaciones del recuento de neutrófilos entre sí en el grupo II.

### V.B.9 ALIMENTACIÓN

No se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativa entre el tipo de alimentación del paciente y las variables del trasplante (la neoplasia diagnosticada, el tipo de TPH y la fuente del TPH) tras realizar una prueba de chi – cuadrado.

Se estudió también la evolución en el tiempo de la alimentación, observándose:

El día 0 se relaciona con el DÍA + 7 y +14

El día +7 Y +14 se relacionan con el +21

Es decir que los el primer y último día del periodo del trasplante se relaciona con los días centrales y éstos a su vez con el primer y último día del trasplante.

### V.B.10 ANALGESIA

Tras estudiar, mediante una prueba de chi – cuadrado, las posibles relaciones entre el tipo de **neoplasia diagnosticada** y la analgesia requerida por los pacientes del grupo II, se observó que (Tabla 92):

#### Analgesia – Patología previa:

- En el día 0 existía mayor porcentaje de pacientes con leucemia que no precisaron tratamiento analgésico que pacientes con mielomas y mayor porcentaje de pacientes con mielomas que precisaron analgesia con paracetamol o AINES.
- En el día +7 existía mayor porcentaje de pacientes con mielomas que necesitan analgesia tipo 1.

#### Analgesia – TPH:

Con respecto a la relación entre el **tipo de TPH** y la analgesia se obtuvieron las siguientes asociaciones (Tabla 92):

- En el día 0 existía mayor porcentaje de alogénicos que no necesitan fármacos analgésicos (la mayoría de los autólogos necesitaban fármacos) y mayor porcentaje de autólogos que requieren analgesia con paracetamol o AINES.
- No se obtuvo relación estadísticamente significativa entre la analgesia y la **fuentes** del TPH.

	Chi – cuadrado		
	Patología previa	Fuente	TPH
<b>Analgesia -7</b>	N. S	N. S	N. S
<b>Analgesia 0</b>	p=0,024	N. S	p=0,018
<b>Analgesia +7</b>	p=0,028	N. S	N. S
<b>Analgesia +14</b>	N. S	N. S	N. S
<b>Analgesia +21</b>	N. S	N. S	N. S

Tabla 92. Correlaciones entre las variables del TPH y la analgesia en el grupo

II.

**Analgesia – Dolor:**

- La analgesia del **día - 7** se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la 1ª semana
- La analgesia del **día 0** se relaciona con el dolor de los pacientes durante la 1ª semana de modo que la media de dolor de los pacientes tratados con opiáceos era mayor que la de los pacientes que no precisaban analgesia (DMS  $p=0,007$ , Bonferroni  $p=0,021$ ).
- En el **día +7** no se encontró ningún tipo de influencia entre el dolor y analgesia
- La analgesia del **día+ +14** se encuentra influenciada por el dolor de la 2ª semana la media de dolor de los pacientes tratados con opiáceos era mayor que la de los tratados con AINES y paracetamol (sólo confirmado por DMS) y la de los pacientes no tratados con analgésicos (DMS y Bonferroni  $p<0,05$ ), y la media de dolor de los pacientes tratados con AINES y paracetamol mayor que la de los pacientes no tratados con analgésicos (DMS y Bonferroni  $p<0,05$ ). También se asoció con el dolor de los pacientes durante la 1ª, 3ª y 4ª semana (Welch y Brown-Forsythe tb significativos).
- La analgesia del **día +21** se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la segunda semana (sólo confirmado por DMS), de modo que la media de dolor de los pacientes tratados con opiáceos era mayor que la de los pacientes no tratados con analgésicos (Tabla 93).

	ANOVA				
	Dolor primer día	Dolor 1ª semana	Dolor 2ª semana	Dolor 3ª semana	Dolor 4ª semana
<b>Analgesia D.-7</b>	N. S	$p=0,000$	N. S	N. S	N. S
<b>Analgesia D.0</b>	N. S	$p=0,000$	N. S	N. S	N. S
<b>Analgesia D.+7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Analgesia D.+14</b>	N. S	$p=0,006$	$p=0,000$	$p=0,002$	$p=0,000$
<b>Analgesia D.+21</b>	N. S	N. S	$p=0,042$	N. S	N. S

Tabla 93. Relación entre dolor y la analgesia durante el aislamiento.



### V.B.11 DOLOR

Se estudió la relación del dolor con las variables estudiadas durante el periodo de aislamiento (alimentación, mucositis y analgesia), mediante una prueba de ANOVA (Tabla 94)

#### **Dolor y alimentación:**

- En el **día -7** no se encontró ningún tipo de influencia entre el dolor y la alimentación
- La alimentación del **día 0** se encuentra influenciada por el dolor máximo de los pacientes en la 2ª semana de aislamiento (DMS  $p= 0,006$ , Bonferroni  $p = 0,018$ ) de modo que la media de dolor en ese día era mayor en los pacientes que se alimentaban con dieta líquida en el día 0 que la de los pacientes que se alimentaban con dieta normal.
- La alimentación del **día +7** se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la 1ª semana, de modo que la media de dolor de los pacientes con alimentación parenteral era mayor que la de los pacientes con alimentación normal (DMS  $p= 0,009$ , Bonferroni  $p>0,005$ ), blanda (DMS  $p= 0,012$ , Bonferroni  $p>0,005$ ) o líquida (DMS  $p= 0,007$ , Bonferroni  $p>0,005$ ). Y también con el dolor durante la 2ª semana de modo que la media de dolor de los pacientes con alimentación parenteral era mayor que la de los pacientes con alimentación normal (DMS  $p= 0,000$ , Bonferroni  $p=0,001$ ), blanda (DMS  $p= 0,001$ , Bonferroni  $p=0,003$ ), también era mayor la media de los pacientes con alimentación líquida que la de los pacientes con alimentación normal (no confirmado por Bonferroni) (DMS  $p= 0,029$ , Bonferroni  $p>0,05$ ). En la tercera semana la media de dolor de los pacientes con alimentación parenteral era mayor que la de los pacientes con alimentación normal (no confirmado por Bonferroni) (DMS  $p= 0,009$ , Bonferroni  $p>0,005$ ).
- La alimentación en el **día +14** se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la 2ª, 3ª y 4ª semana (Welch y Brown-Forsythe significativos)
- La alimentación del **día +21** se encuentra influenciada por el dolor presentado por los pacientes durante la segunda semana.

	Dolor primer día	Dolor 1 <sup>a</sup> semana	Dolor 2 <sup>a</sup> semana	Dolor 3 <sup>a</sup> semana	Dolor 4 <sup>a</sup> semana
<b>Alimentación D.-7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Alimentación D.0</b>	N. S	N. S	ANOVA p=0,020	N. S	N. S
<b>Alimentación D.+7</b>	N. S	ANOVA p=0,025	ANOVA p=0,000	N. S	N. S
<b>Alimentación D.+14</b>	N. S	N. S	ANOVA p=0,027	ANOVA p=0,001	ANOVA p=0,003
<b>Alimentación D.+21</b>	N. S	N. S	ANOVA p=0,012	N. S	N. S

Tabla 94. Relación entre dolor y alimentación durante el aislamiento.

**Dolor y Mucositis:**

- La mucositis según la escala de la OMS del **día -7** no influye en el dolor de los pacientes.
- La mucositis según la escala de la OMS del **día 0** influye en el dolor de los pacientes de la tercera semana de modo que la media de dolor era mayor en los pacientes con grado 2 de mucositis que los que presentaban grado 0. (DMS y Bonferroni  $p<0,05$ )
- La mucositis según la escala de la OMS del **día +7** influye en el dolor de los pacientes de la tercera semana de modo que la media de dolor era mayor en los pacientes con grado 4, 3 o 2 de mucositis que los que presentaban grado 0 o 1. (DMS y Bonferroni  $p<0,05$ )
- La mucositis según la escala de la OMS del **día +14** en el dolor de los pacientes de la tercera semana (Welch y Brown-Forsythe tb significativos). Con la 2<sup>a</sup> semana la media de dolor de los pacientes con grado 4 era mayor que la de los pacientes con gado 2, 1 o 0, la de los pacientes de grado 3 mayor que a de los pacientes con grado 1 y 0 y la de los pacientes con grado 2 mayor que la de los pacientes con grado 1 0 (confirmado con DMS pero no con Bonferroni, sólo se confirma con Bonferroni que los pacientes con mucositis tenían más dolor que los que tenían grado 0). Con la 3<sup>a</sup> semana la media de dolor de los pacientes con grado 4 y 3 era mayor que la de los

pacientes con grado 1 o 0, y la de los pacientes de grado 2 y 1 mayor que a de los pacientes con grado 0 (confirmado con DMS pero no con Bonferroni)..

- La mucositis según la escala de la OMS del **día +21** influye/se relaciona/se asocia con el dolor de los pacientes de la segunda semana, tercera y cuarta semana de la misma forma, los pacientes con mucositis (grado 1 o 2) presentaban más dolor que los pacientes sin mucositis (grado 0) ( no confirmado con Bonferroni, sólo DMS) (Tabla 95).

	ANOVA				
	Dolor primer día	Dolor 1 <sup>a</sup> semana	Dolor 2 <sup>a</sup> semana	Dolor 3 <sup>a</sup> semana	Dolor 4 <sup>a</sup> semana
<b>Mucositis OMS D.-7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis OMS D.0</b>	N. S	N. S	N. S	p=0,042	N. S
<b>Mucositis OMS D.+7</b>	N. S	N. S	N. S	p<0,001	N. S
<b>Mucositis OMS D.+14</b>	N. S	N. S	p<0,001	p=0,046	p<0,001
<b>Mucositis OMS D.+21</b>	N. S	N. S	p=0,014	p=0,018	p=0,036

Tabla 95. Relación entre dolor y la mucositis de la OMS durante el aislamiento.

- La mucositis según la escala del NCI **día -7** no influye en el dolor de los pacientes.
- La mucositis según la escala del NCI del **día 0** en el dolor de los pacientes la tercera semana de modo que la media de dolor era mayor en los pacientes con grado 2 de mucositis que los que presentaban grado 0. (DMS y Bonferroni p< 0,05)
- La mucositis según la escala del NCI **día +7** influye en el dolor de los pacientes en la primera semana. (Welch y Brown-Forsythe tb significativos). Con los de la segunda semana la media de dolor de los pacientes con grado 3 era mayor que la de los pacientes con grado 2, 0 y 1, y la de los pacientes con

grado 2 mayor que la de los pacientes con grado 0 y 1. (DMS y Bonferroni  $p < 0,05$ )

- En la tercera semana la media de dolor de los pacientes con grado 3 y 2 era mayor que la de los pacientes con grado 0 y 1 (DMS y Bonferroni  $p < 0,05$ )
- La mucositis según la escala del NCI **día +14** influye /en el dolor de los pacientes en la tercera semana (Welch y Brown-Forsythe tb significativos). En a 2ª semana la media de dolor de los pacientes con mucositis (grado 3, 2 o 1) era mayor que la media de dolor de los pacientes sin mucositis ( grado 0), siendo el dolor de los pacientes con grado 3 mayor que el de los pacientes con grado 1 (DMS y Bonferroni  $p < 0,05$ ). En la 3ª semana la media de dolor de los pacientes con grado 4 y 3 era mayor que la de los pacientes con grado 1 o 0, y la de los pacientes de grado 2 y 1 mayor que a de los pacientes con grado 0 (confirmado con DMS pero no con Bonferroni). En la 4ª semana los pacientes la media de dolor de los pacientes con grado 3 o 2 era mayor que la media de dolor de los pacientes con grado 0 o 1 (DMS y Bonferroni  $p < 0,05$ ).
- La mucositis según la escala del NCI **día +21** influye en el dolor de los pacientes de la segunda y tercera semana la media de dolor de los pacientes con grado 2 y 1 era mayor que la de los pacientes con grado 0 ( no confirmado con Bonferroni, sólo DMS), en la 4ª semana la media de dolor de los pacientes con grado 2 era mayor que la de los pacientes con grado 0, pero no hay diferencias con los de grado 1( no confirmado con Bonferroni, sólo DMS) (Tabla 96).

	ANOVA				
	Dolor primer día	Dolor semana 1ª	Dolor semana 2ª	Dolor semana 3ª	Dolor semana 4ª
<b>Mucositis NCI D.-7</b>	N. S	N. S	N. S	N. S	N. S
<b>Mucositis NCI D.0</b>	N. S	N. S	N. S	$p=0,042$	N. S
<b>Mucositis NCI D.+7</b>	N. S	$p=0,026$	$p<0,001$	$p<0,001$	N. S
<b>Mucositis NCI D.+14</b>	N. S	N. S	$p<0,001$	$p=0,036$	$p<0,001$
<b>Mucositis NCI D.+21</b>	N. S	N. S	$p=0,014$	$p=0,018$	$p=0,036$

Tabla 96. Relación entre dolor y la mucositis de la NCI durante el aislamiento.

Al estudiar la relación del dolor registrado cada semana entre sí, obtuvimos que el dolor de la primera semana influye en el dolor de la segunda semana (Correlación de Pearson,  $p=0,035$ ), éste a su vez en el de la tercera y cuarta semana (Correlación de Pearson,  $p<0,001$ ), y el de la tercera semana en la cuarta semana (Correlación de Pearson,  $p<0,001$ ) (Tabla 97),

	Correlación de Pearson				
	Dolor primer día	Dolor semana 1 <sup>a</sup>	Dolor semana 2 <sup>a</sup>	Dolor semana 3 <sup>a</sup>	Dolor semana 4 <sup>a</sup>
Dolor primer día	N. S				
Dolor semana 1 <sup>a</sup>	N. S	N. S			
Dolor semana 2 <sup>a</sup>	N. S	$p=0,035$	N. S		
Dolor semana 3 <sup>a</sup>	N. S	N. S	$p<0,001$	N. S	
Dolor semana 4 <sup>a</sup>	N. S	N. S	$p<0,001$	$p<0,001$	N. S

Tabla 97: Relación del dolor registrado cada semana entre sí.

## VI. DISCUSIÓN

---

---

## VI.A. Generalidades

## VI. DISCUSIÓN

### VIA GENERALIDADES:

Cada año se realizan más de 50.000 trasplantes en todo el mundo, y la expectativa es que este número aumentará en el futuro (14).

Los datos de incidencia del cáncer en España en 2012 eran de 215.534 casos (alrededor de 2/3 partes en pacientes  $\geq 65$  años), la predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población  $\geq 65$  años. Por sexos, la incidencia es mayor en hombres respecto de mujeres así como también lo es el incremento previsto para 2015 (305).

En los pacientes que están sometidos a TPH, las complicaciones orales pueden suponer una importante causa de morbilidad y mortalidad (104, 127, 129, 130, 144, 151, 156, 157, 159, 160, 161, 148), debido a que, como ya hemos comentado, pueden interferir con el tratamiento antineoplásico (97, 98 103, 118, 129, 130, 143, 144, 145), aumentar la estancia hospitalaria (98, 107, 144, 129, 150-154), y afectar a la calidad de vida del paciente (23, 56, 97, 98, 120, 121, 127, 129, 130, 144, 146 – 149, 151, 306, 307).

Dentro de las complicaciones orales del TPH destacan la mucositis, ocasionada por la toxicidad del régimen de acondicionamiento, y la infección. Ambas constituyen los problemas clínicos más severos. En concreto, la mucositis es mencionada por los pacientes como uno de los efectos secundarios más adversos (16, 155, 308). Por ello, en nuestro estudio, se valora las posibles relaciones que el estado de salud oral puede tener en los pacientes trasplantados, ya que una caries o una periodontitis no tratada pueden derivar en severas infecciones orales o sistémicas, y si además se desarrolla EICH, puede comprometer aún más el TPH, pues suele cursar entre otras manifestaciones, con lesiones liquenoides y ulcerosas (98, 121), igualmente, se estudia la eficacia de la clorhexidina en el tratamiento o la prevención de la mucositis.

Con respecto a las variables registradas en nuestro estudio, al contrario que ocurre al valorar la historia de caries, donde el índice CAOD y sus análogos son de uso prácticamente universal, en lo relativo al registro de la situación periodontal, la higiene dental o la mucositis los criterios diagnósticos y de examen son tan dispares



y las medidas de registro y evaluación tan variadas, que dificultaban la comparación de nuestros datos con los de otros autores. Lo mismo ha ocurrido con los grupos etarios en los que hemos dividido la muestra poblacional que o bien no coinciden con muchos estudios o no se hacía diferenciación de los datos obtenidos por grupos de edades. Sería conveniente que todos los investigadores adopten normas estandarizadas para valorar sus datos epidemiológicos y así permitir estudios comparativos fiables.

Las Encuestas de Salud bucodental realizadas a nivel nacional no se ajustan en sus rangos de edades a nuestro propósito, puesto que, o bien hacen referencia a pacientes menores de 15 años, o utilizan sólo tres franjas etarias, mientras que en nuestro estudio hemos utilizado 7 grupos de edad (cada 15 años). No obstante sí hemos recurrido a ellas para comparar los grupos de edades coincidentes.

Por estas dificultades a la hora de encontrar estudios o trabajos similares a éste que registraran y compararan las variables valoradas en nuestro estudio, hemos recurrido a Tesis Doctorales publicadas cuya población de muestra nos pueden servir de referencia ya sea por su realización en poblaciones de riesgo bucodental, (pacientes oncológicos, diabéticos, disminuidos psíquicos...) o como grupo control.

Los principales trabajos doctorales sobre población oncológica hemos utilizado han sido la Tesis de la Dra. Mónica López Galindo (128) defendida en la Universidad de Valencia y que realizó un estudio en 88 pacientes oncológicos que iban a ser sometidos a quimioterapia sistémica durante los años 2000 a 2004. La Tesis de la Dra. Ana Hernández Fernández (309), defendida en la Universidad de Murcia en 2007, en la que hace un estudio epidemiológico del estado de salud bucodental de 72 pacientes sometidos a TPH por diferentes patologías durante los años 2000 a 2003, la Tesis del Dr. Juan Antonio Ruiz Roca (310), defendida en 2010 en la misma Universidad y que hace referencia a 120 pacientes con leucemia antes de ser sometidos a TPH durante los años 2004 a 2009 y la Tesis Doctoral de Jiménez García (311), que realizó un estudio en 165 pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple, en el año 2014, también en la misma Universidad. Por otro lado, como referencia de otra población de riesgo, utilizamos el trabajo realizado por la Dra Roldán Chicano (312), en 66 discapacitados psíquicos en el año 2011, y en población general el estudio realizado por el Dr. Martínez López (313) en 1769 pacientes que acudieron al Centro de Salud de Molina de Segura durante los años 1995 y 1997 y

publicada en la Universidad de Murcia en 2011, la tesis de la Dra. M<sup>a</sup> Victoria Eustaqui Raga (314), de la Universitat de Valencia, cuya tesis constituye un estudio epidemiológico, del estado de salud bucodental, sobre una población elegida al azar, así como la Tesis Doctoral del Dr. Montero Martín (315) sobre una población adulta de 814 pacientes de distintos Centros de Salud de la provincia de Granada y cuya distribución de la muestra al menos por edades es similar a la nuestra.

---

## VI.B. Variables Generales

## VI.B VARIABLES GENERALES

### VI.B.1 GÉNERO

Se han estudiado 73 pacientes con neoplasias hematológicas que iban a ser sometidos a TPH, de los cuales 39 eran varones (53,4%) y 34 mujeres (46,6%), lo que supone un ligero predominio del hombre sobre la mujer sin diferencias estadísticas encontradas, que concuerdan con los datos epidemiológicos a nivel nacional (316) e internacional, así como en la mayoría de los estudios consultados sobre TPH de otros autores (14, 75, 143, 162, 167, 317, 318, 319 ).

De los trabajos doctorales utilizados como referencia, nuestros resultados son similares a los estudios sobre población sometida o previa al TPH, pero no así con los otros trabajos realizados sobre otras poblaciones oncológicas o sobre la población general (Tabla 98).

<b>Caries dental</b>	<b>López Castaño</b>	<b>Herndz. Fndz. (309)</b>	<b>Ruíz Roca (310)</b>	<b>López Galindo (128)</b>	<b>Jiménez García (311)</b>	<b>Martínez López (313)</b>
Tipo población	TPH	TPH	Pre-TPH	QT	MM	General
N	73	72	120	88	165	1769
Hombres	53,4%	58%	57,5%	43,2%	44,8%	47,2%
Mujeres	46,6%	42%	42,5%	56,8%	55,2%	52,8%

Tabla 98. Comparativa de la distribución del género en distintas Tesis Doctorales.

El trabajo de Eustaqui Raga no es fácilmente comparable en los intervalos etarios, ya que su muestra poblacional sólo valoró la población de dos grupos etarios ( 35-54 años y 65 a 74 años), pero la distribución global es de 36% de hombres frente a 64% de mujeres.

La distribución del género en la Región de Murcia presenta unos porcentajes similares a los de nuestra muestra, aunque con una distribución más homogénea en cuanto al género. La distribución poblacional en la Región de Murcia, en el año 2006, según el INE era de 1.351.108 habitantes, de los cuales 685.107 (50,70%) eran varones y 666.001(49,30 %) eran mujeres.

Con respecto a la distribución por **grupos de edades**, el varón predominan en la mayoría de grupos de edad, excepto en el grupo de 35 a 44 años el el que existe un claro predominio de la mujer, al igual que ocurre en el estudio de Ruíz Roca (310), pero en nuestro estudio este hecho también se da en el grupo de 65 a 74 años.

Al valorar la posibilidad que el género influyese en la variables de patología bucodental estudiadas en nuestro trabajo (lesiones orales,patología cariosa, patología periodontal, necesidades de tratamiento, patología salival), en las variables oncológicas (tipo de neoplasia, tipo de TPH, fuente, supervivencia, RT o QT) o en las específicas durante el periodo de aislamiento (mucositis, cultivos, alimentación, analgesia, tipo de tto. aplicado, neutropenia) hemos encontrado que ha tenido influencia sobre alguna de las variables analizadas como son los cultivos o la alimentación en determinados días, pero no en todo el periodo de aislamiento, ni tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre la mucositis y el género.

- **Supervivencia:** El número de fallecidos era mayor en hombres que en mujeres, datos que también coinciden con la literatura consultada y con otros autores (310, 320). No obstante no se encontró relación entre estas variables con la SRV

- **Ausencias:** No se encontró relación entre las ausencias y el género, pero en la literatura consultada si se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con mayor número de ausencias en hombres que en mujeres (313, 314).

- **CPTIN:** Al igual que en nuestro estudio otros autores consultados (309, 312, 313) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el CPTIN y el género. En el trabajo de Eustaqui (314), en cuanto a la relación de prevalencia de procesos periodontales entre sexos, sólo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en el código 3 (bolsas de 4-5 mm) en el grupo de adultos jóvenes, apreciándose en ambos grupos de edad mayor salud periodontal en mujeres.

- **Cultivos:** en la muestra global en el día +7 existía un mayor número de hombres con cultivo de LB  $< 10^5$  ufc/ml saliva, que de mujeres (chi –cuadrado,  $p=0,035$ ). En la muestra del grupo II del estudio se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas, existiendo en el cultivo de LB del día +7 y del día +14 mayor porcentaje de hombres con cultivo de LB  $< 10^5$  ufc/ml saliva que de mujeres (chi –cuadrado,  $p=0,042$ ;  $p=0,022$ ), independientemente del tratamiento. Se

ha observado que la presencia de hormonas y su crecimiento, puede promover cambios en la microflora oral y en particular, favorecer el predominio de microorganismo anaerobios gramnegativos (321)

- **Alimentación:** Se observó una mayor frecuencia de alimentación líquida en hombres y que en mujeres en el día 0 ( $p = 0,037$ ).

## VI.B.2 EDAD.

La **media de edad** de los pacientes en nuestro estudio fue de 46,84 años, siendo el error estándar de la media de 1,82 años. El valor mínimo fue de 13 años, y el valor máximo de 69 años, y ambos correspondieron a una mujer. La edad media de los varones fue de 43,90 años, con un error estándar de 2,59, mientras que la de las mujeres fue de 50,21 años con un error estándar de 2,44. (Tabla X). La media de edad de nuestra muestra es superior a la media de edad de la población española, ya que ,según afirma el INE (322), la media de edad española fue de 40 años en el año 2001, 40.2 (38.9 años para los varones y 41.6 años para las mujeres) en 2006, y de 43,24 en 2014 (41,79 para hombres y 44,62 para las mujeres) aunque el inevitable envejecimiento de la población ha comenzado a frenarse gracias a la llegada de los inmigrantes cuya edad media, en el año 2004, era de 32,8 años, y en 2015 de 35,33 (322).

Si comparamos nuestros datos con las Tesis Doctorales contrastadas nuestra media se encuentra entre los valores obtenidos por otros estudios sobre población oncológica, pero es superior a la del trabajo realizado por Martínez López /313) sobre población general (Tabla 99)

<b>Caries dental</b>	<b>López Castaño</b>	<b>Herndz. Fndz (309)</b>	<b>Ruíz Roca (310)</b>	<b>López Galindo (128)</b>	<b>Jiménez García (311)</b>	<b>Martínez López (313)</b>
Tipo población	TPH	TPH	Pre-TPH	QT	MM	General
N	73	72	120	88	165	1769
Media de edad	46,84	42,4	39,14	56,75	65,24	39,77

Tabla 99. Comparativa de la distribución de la media de edad en distintas Tesis Doctorales.

Nuestro estudio, al igual que el de Hernández (309) estaba compuesto por distintas entidades nosológicas (leucemias, linfomas y mielomas) mientras que la muestra de Ruíz Roca era de pacientes diagnosticados de leucemias, y la de Jiménez, de diagnósticos de mielomas, lo cual podría explicar la diferencia de edad, aunque todos los estudios versan sobre población oncológica sometida a TPH. Sin embargo,

los pacientes del estudio de López Galindo (128) reflejan una media de edad superior.

Por tanto vemos que la edad media de nuestra muestra un poco superior a la edad media nacional y similar a lo ofrecido por la literatura revisada en población oncológica (14, 128, 145, 148, 162, 167, 309, 310, 311).

Si comparamos los **grupos de edad** de este trabajo con los de la población murciana en 2010 y 2015 , según el INE (322), vemos que los porcentajes de los grupos no son coincidentes (Tabla 100).

Grupos de edad	López Castaño	MURCIA 2010 (322)	MURCIA (322)
0-14	2 (2,74%)	257.732 (17.58%)	260.461 (17,76%)
15-24	7 (9,59%)	170.179 (11.6%)	160.766 (10,96%)
25-34	7 (9,59%)	256.514 (17.5%)	203.511 (13,87%)
35-44	15 (20,55%)	253.769 (17.3%)	256.450 (17,48%)
45-54	12 (16,44%)	193.846 (13.22%)	216.264 (14,74%)
55-64	21 (28,77%)	134.670 (9.18%)	149.976 (10,22%)
65-74	9 (12,33%)	100.368 (6.85%)	112.384 (7,66%)
>74	0 (0,00%)	98.730 (6.7%)	107.025 (7,30%)
<b>Total</b>	73 (100,00%)	1.465.808 (100%)	1.466.837 (100%)

Tabla 100. Comparativa de la distribución de las edades por grupos en nuestra muestra y en la Región de Murcia.

Para Martínez López (313), los más numerosos fueron el de 1-14 años (21%), siendo este grupo el menos numeroso en nuestro estudio junto con el de mayores de 74 años. En cambio para Hernández Fernández (309) y Jiménez García (311) el grupo de 55-64 años (27.7% y 42,42 % respectivamente) fue el más numeroso, dato que sí coincide con nuestra muestra. Para Ruíz Roca (310) el grupo de edad más numeroso fue el de 35-44 años (22.5%), seguido del de 45-54 años (18.3%).

Nuestro estudio no registró ningún paciente mayor de 75 años ya que no suele estar indicado o aconsejado el TPH a estas edades, y tampoco existían en el estudio de Roca Ruíz (310). En los estudios de Hernández Fernández (309) y Jiménez García (311), al igual que en el nuestro, los grupos menos numerosos eran los menores de



15 años y los mayores de 75. ya que no suele estar aconsejado o indicado, por lo que no encontramos ningún paciente con >74 años.

Cuando hemos valorado la posibilidad que la edad (como media o por grupos etarios) influyese en la aparición de otras patologías estudiadas en nuestro trabajo, tras las pertinentes comparaciones estadísticas se puede afirmar que sí ha tenido influencia sobre el resto de variables analizadas:

- **Tipo de TPH:** La media de edad de los pacientes a los que se les realizó un trasplante autólogo mayor que la de los pacientes a los que el trasplante realizado fue alogénico (ANOVA,  $p=0,036$ ), no obstante Hernández Fernández (309) no encontró relación estadísticamente significativa en una población similar a la nuestra.

- **Neoplasia hematológica:** La media de edad de los pacientes diagnosticados con mieloma era mayor que la de los diagnosticados de linfoma o leucemia (ANOVA,  $p=0,006$ ). También se encontró una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de mieloma y la franja etaria entre los 55 y 64 años (chi – cuadrado,  $p = 0,006$ ). Estos datos concuerdan con la literatura consultada que definen el mieloma como la neoplasia hematológica que se presenta a una edad más avanzada (323- 325), ya que menos del 1% de los casos se diagnostica en personas menores de 35 años, con los datos obtenidos por Hernández Fndz (309), quien también obtuvo diferencias estadísticamente significativas y con los resultados de la Tesis de la Dra. Jiménez García (311), realizada en pacientes con mielomas, de media de edad y franja etaria mayoritaria.

- **Supervivencia:** La media de edad de los supervivientes era similar a la de los fallecidos, en terminos globales (47 años los supervivientes, 46 los fallecidos). La media de edad de los hombres supervivientes era mayor que la de los fallecidos pero en el caso de las mujeres sucedía al contrario. No obsante, no se encontró relación entre la edad como media y la SRV y tampoco con los grupos etarios, aunque la literatura consultada sí muestra la edad como uno de los factores relacionados con la mortalidad (75).

Con respecto a la interacción entre la edad y la patología bucodental se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas:

- **Ausencias:** Se obtuvieron asociaciones estadísticamente significativas tanto para la edad como media (Correlación de Pearson,  $p<0,001$ ), como para los grupos

etarios (ANOVA,  $p=0,013$ ). Dato que concuerda con otros estudios (128, 309, 313). En el estudio de Ruiz Roca (310) se encontró una relación directa entre el número de ausencias dentales, la edad, y los índices CAO, CAOm y CAOS.

- **Índice de restauración:** Se obtuvieron concordancias estadísticamente significativas con los grupos etarios (ANOVA,  $p=0,013$ ).

- **Índice CAO:** Se obtuvieron interdependencias estadísticamente significativas con los grupos etarios (ANOVA,  $p=0,002$ ) y la edad como media (Correlación de Pearson,  $p<0,001$ ).

- **Índice CAOS:** Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con los grupos etarios (ANOVA,  $p=0,002$ ) y la edad como media (Correlación de Pearson,  $p<0,001$ ).

- **TSG I :** Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con la edad como media (Correlación de Pearson,  $p=0,038$ ) y los grupos etarios (ANOVA,  $p=0,015$ ). El TSG I de los pacientes de 65 a 74 años era menor que el de los pacientes de los grupos etarios 35 -44 años y 45 a 54 años. Lo que se puede explicar por una disminución de la función salival basal en los pacientes de edad avanzada.

Esta relación entre grupos etarios estadísticamente significativa no sucede con los datos obtenidos para el TSG II.

- **Cultivos:** En el análisis de los cultivos realizados a todos los pacientes de la muestra no se obtuvo correlación estadísticamente significativa entre los cultivos y los grupos de edad. Pero sí entre los cultivos y la media de edad de modo que se observó que en el día 0 la media de edad de los pacientes con niveles de SM  $<10^5$  ufc/ml saliva era mayor que la de los pacientes con niveles de SM  $>10^5$  ufc/ml saliva ( $p = 0,05$ ). Y en el día +21 la media de edad de los pacientes con niveles de SM y LB  $<10^5$  ufc/ml de saliva era mayor que la de los pacientes con niveles de SM y LB  $>10^5$  (ANOVA,  $p= 0,015$ ;  $p = 0,17$ ). Es decir que los pacientes de mayor edad presentaban niveles más bajos de SM al inicio y de SM Y LB al final del aislamiento, lo cual podría ser debido a una menor afectación del tratamiento inmunosupresor con respecto a los pacientes más jóvenes.

- **Mucositis:** Con respecto al grado de mucositis se encontró que en el día 0, la media de edad de los pacientes con grado 2 es menor que la de los pacientes con grado 0 y 1, para ambas escalas (confirmado con DMS pero no con Bonferroni). Este

dato concuerda con lo obtenido en el estudio de Hernández (309) donde se encontró una relación estadísticamente significativa (ANOVA  $p < 0,005$ ) entre el grupo de pacientes con el menor promedio de edad mostró altos grados de mucositis y duración (309).

### VI.B.3 PATOLOGÍA PROPIA DEL TRASPLANTE

Las variables de patología cariosa, salival o periodontal no fueron correlacionadas con las variables propias del TPH (tipo de TPH y Fuente de progenitores) porque todas esas variables las observamos antes de someterse al TPH, por lo que no deben tener influencia sobre estos datos, aunque el registro de estas variables de nuevo, una vez superado el trasplante podría constituir una nueva línea de investigación.

#### VI.B.3.1 PATOLOGÍA PREVIA

Por lo que respecta al tipo de neoplasia hematológica, en nuestro estudio las neoplasias hematológica más frecuente han sido las leucemias con un 45, 21% de la muestra, seguido de los mielomas (28,77%) y los linfomas (26,03%). Resultados que concuerdan con los datos de la Memoria de la Organización Nacional de Trasplantes (326).

Una dificultad añadida que nos hemos encontrado a la hora de revisar la literatura, son las variaciones en la nomenclatura de las neoplasias hematológicas, que enmarcan distintos procesos en diferentes grupos dependiendo de la clasificación elegida lo que dificulta la comparación de las cifras obtenidas.

Tras analizar los datos encontramos las siguientes relaciones:

- **TPH:** Se encontró una relación estadísticamente significativa entre las leucemias y el trasplante alogénico y los mielomas y el trasplante autólogo (chi-cuadrado,  $p=0,001$ ). La indicación más frecuente para la realización de un TPH alogénico son sobre todo las leucemias (327, 328), que representan en su conjunto el 64% de todos los TPH alogénicos y dentro de estas, las leucemias agudas y la leucemia mieloide crónica son la indicación más frecuente para la realización de un TPH alogénicos (16, 326). Hernández Fernández (309) encontró una relación estadísticamente significativa entre el trasplante autólogo y la LMC, aunque en el trabajo realizado por Ruíz Roca (310), sólo sobre pacientes con leucemias que iban a ser sometidos a TPH, no encontraron ninguna relación estadísticamente significativa entre las leucemias y el tipo de TPH realizado, aunque también predominaba el

trasplante alogénico sobre el autólogo.

Por otra parte, la indicación más frecuente para el MM es el trasplante autólogo (323, 324). Además se ha obtenido una relación estadísticamente significativa entre **edad-mieloma-TPH autólogo**, ya que la media de edad de los trasplantes autólogos era mayor que en el resto, y los pacientes diagnosticados de mieloma se asociaban a edad avanzada y al trasplante autólogo.

- **RT y QT:** Los pacientes con leucemias recibieron más RT que los pacientes con linfomas o mielomas (chi – cuadrado,  $p=0,01$ ).

No se encontró relación entre la patología previa y la QT.

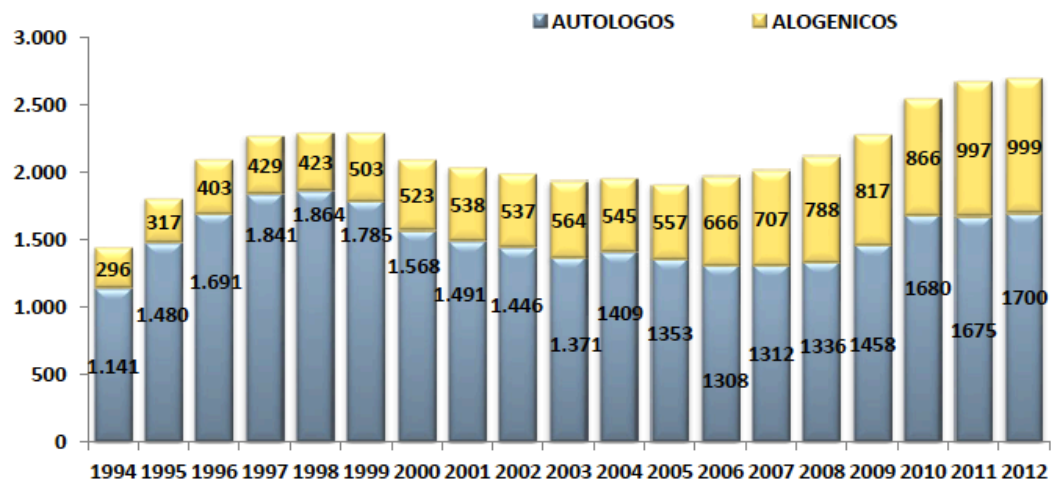
- **Neutropenia:** El recuento de neutrófilos el primer día de aislamiento (-7) era mayor en los pacientes diagnosticados de Linfoma que en los que padecían Leucemia o Mieloma (ANOVA,  $p=0,004$ ) y en el día +14 las leucemias menos neutrófilos que los mielomas (ANOVA,  $p=0,022$ ).

- **Analgesia:** En el día 0 las leucemias se asociaban con la no necesidad de analgésicos, y en el día 0 y +7 los mielomas se asociaban con analgesia con paracetamol o AINES (chi – cuadrado,  $p=0,024$  y  $p=0,028$ ).

### VI.B.3.2 TIPO DE TRASPLANTE

En nuestro estudio de los 73 pacientes que fueron trasplantados el 52,05 % fueron autólogos 39,73 % fueron alogénicos y 8,22 % mini-alogénicos.

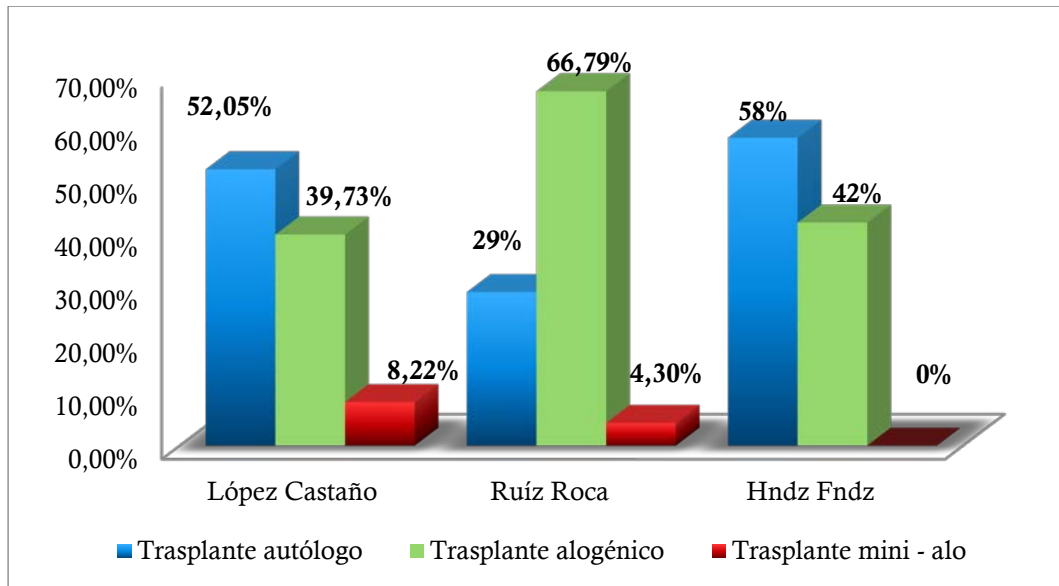
Desde 2006 se ha incrementado el número de TPH realizados en España. En la Fig. X se observa la evolución de los TPH autólogos y alogénicos desde 1994 hasta el año 2012. En los últimos años han aumentado ambos tipos, aunque en 2012 los autólogos han tenido un aumento más marcado que los alogénicos. De los 2699 TPH realizados durante 2012, 1700 (63%) eran autólogos y 999 (37%) eran trasplantes alogénicos. (Gráfica. 95)



Gráfica 95. Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos. España. 1994-2012  
( 326)

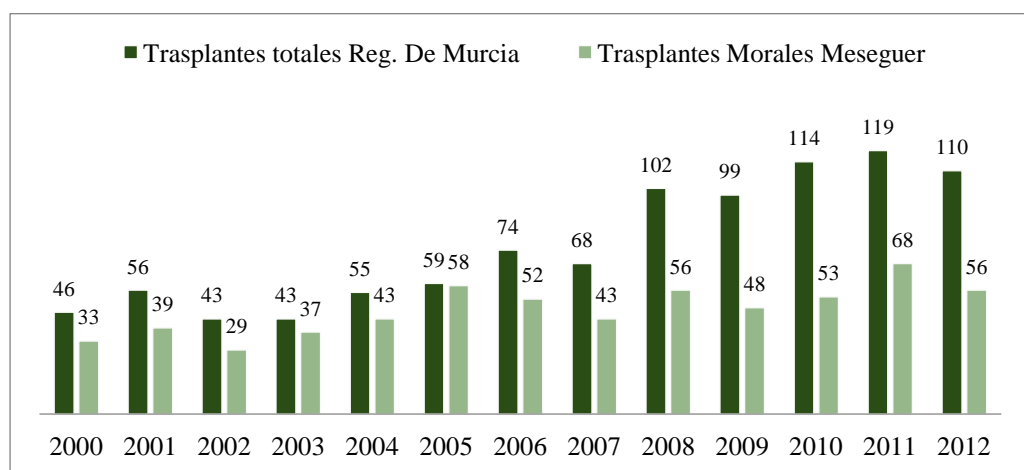
En el año 2004, al inicio de nuestro estudio, el número de TPH realizados en el Hospital Morales Meseguer fue 1954 de de los cuales 1409 fueron autólogos (72,10%), y 545 (27,90%) alogénicos. 8 años después, esa cifra se había incrementado en 745 trasplantes, siendo el increento mayor en los trasplantes alogénicos (291 trasplantes autólogos y 454 alogénicos) (326), pasando a ser las proporciones del 62,99% y 37,01% respectivamente. Este predominio del trasplante autólogo coincide con los datos obtenidos en nuestro estudio, y con los de otros autores como Hernández Fernández (309) unos años antes a nuestro estudio, 2000 a 2003, y en el mismo hospital, el 58% fueron trasplantes autólogos y el 42% alogénicos. En el trabajo realizado por Ruíz Roca (310) sólo sobre pacientes con leucemias que iban a ser sometidos a TPH durante los años 2004 a 2009, también en el mismo hospital, el 29% TPH autólogos, el 66.7% alogénicos, y el 4.3% mini-alogénicos, ya que la indicación más frecuente para la realización de un TPH alogénico son sobre todo las leucemias (327, 328).

En nuestro estudio, en comparación con el realizado por Hernández Fernández (309) se observa la tendencia reflejada en la Gráfica 96 con un aumento del porcentaje de trasplantes alogénicos en detrimento de los autólogos. Podemos ver la comparativa entre los distintos estudios en la Gráfica 96.



**Gráfica 96.** Comparación de datos sobre el tipo de TPH entre nuestro estudio, Ruiz Roca (310) y Hernández Fernández (309)

En la Región de Murcia son dos los centros hospitalarios que realizan TPH, el Hospital Universitario Morales Meseguer, y el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Los pacientes de nuestro estudio fueron tratados en el primero. En la Gráfica X podemos observar la evolución de los TPH realizados en a Región de Murcia desde 2000 al 2012,y cuántos de estos trasplantes fueron llevados a cabo en el Hospital Morales Meseguer (Gráfica 97).



**Gráfica 97:** Evolución de los TPH realizados en la Región de Murcia y en el Hospital Morales Meseguer desde 2000 al 2012 ( 326).

En 2009 el Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea, conocido por su siglas en inglés como EBMT realizó una encuesta en 624 centros de 43 países, de los 31.322 TPH, un 49 % fueron TPH alogénicos y un 51% autólogos (327), cifras muy similares a las de nuestro estudio. Del total de TPH realizados, la principal indicación fue los linfomas (58%, de los cuales 12% fue alogénico), las leucemias (31%; 92% alogénico), tumores sólidos (5%; 6% alogénico) y trastornos no malignos (6%; 88% alogénico) (327).

En el estudio realizado por Gratwohl y cols. (328) de los 50.417 pacientes de la muestra, a un 43 % se le realizó un trasplante alogénico y al 57 % restante un TPH autólogo. La principal indicación fueron los linfomas (54%; 87% autólogo) leucemia (34%; 89% alogénico), tumores sólidos (6%, 95% autólogo), trastorno no maligno (5%; 92% alogénico) o, "otros" 358 (1%)

El tipo de TPH mostró algunas relaciones estadísticamente significativas con el resto de variables del estudio:

- **RT:** El tratamiento con RT era recibido con menor frecuencia en el trasplante autólogo (chi – cuadrado,  $p=0,027$ ).

- **Supervivencia:** Se ha relacionado la SRV con el tipo de trasplante siendo mayor en alogénicos (Bautista\_2010\_Trasplante). En nuestro estudio también existió un mayor número de fallecidos que habían sido sometidos a trasplante autólogo que al alogénico (de los 7 fallecidos son 5 autólogos y 2 alogénicos), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

- **CPTIN:** No se encontraron relaciones estadísticamente significativas en nuestro estudio entre la patología cariosa y los cultivos con el tipo de TPH, pero sí con la patología periodontal. CPTIN I ( $p= 0,037$  ,  $X^2$ ), CPTIN III ( $p= 0,002$  ,  $X^2$ ), CPTIN IV ( $p= 0,032$  ,  $X^2$ ) CPTIN VI ( $p= 0,003$  ,  $X^2$ ): Estos sextantes se encontraba más veces sano en alogénicos que en autólogos, y el valor 1 (THD) se daba con más frecuencia en autólogos que en alogénicos, esto podría ser debido a que, a su vez, el trasplante autólogo se asocia a edad más elevada, al igual que la enfermedad periodontal, pero en nuestro caso no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los valores el CPTIN, y la edad para los pacientes de la muestra.



En contraste con otros estudios revisados (329 – 331), la fuente de células progenitoras hematopoyéticas no influyó en el grado de mucositis experimentado por los pacientes, al igual que lo que se obtiene en el estudio de la Dra. Hernández (309).

- **Mucositis:** Tras aplicar una prueba de  $\chi^2$  no se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la mucositis y las **variables del TPH** (neoplasia hematológica, fuente de progenitores, y tipo de trasplante realizado), para ninguna de las dos escalas.

La incidencia de la mucositis depende, como ya hemos comentado, del tratamiento efectuado, desarrollándose con mayor frecuencia en casos de tumores hematológicos que los tumores sólidos (158 ), y en TPH alogénicos que en los de intensidad reducida (90), pudiendo existir una diferencia entre estos regímenes de un 25 % (332) y en los pacientes que reciben un TPH alogénico en comparación con los que reciben TPH autólogo (148, 319, 330, 333, 334). Otros autores consultados, en cambio, (16, 309), también defienden que la duración y gravedad de la mucositis es independientes del tipo de TPH.

Vagliano y cols (143) realizaron un estudio en 262 pacientes divididos en tres grupos etarios y observaron una mayor incidencia de mucositis en el trasplante autólogo frente al alogénico para edades jóvenes ( menores de 18 años) y predominio de la mucositis en TPH alogénico en edades adultas.

Por tanto, son varias las variables que podrían explicar no haber obtenido una influencia estadísticamente significativa en nuestra muestra, entre la mucositis y el tipo de TPH, como sería el trabajar con una muestra heterogénea con distintos grupos etarios, y los distintos diagnósticos, así como factores de riesgo y otras condiciones sistémicas complejas que afectan directamente a la cavidad oral.

También se ha reflejado en la literatura revisada (90) diferencias estadísticamente significativas entre la incidencia o severidad de la mucositis y los trasplantes mini alogénicos, pero en nuestra muestra estos trasplantes sólo suponían un bajo porcentaje de la muestra

- **Analgesia:** En el día 0 la mayoría de los TPH alogénicos no precisaban analgesia, mientras que la mayoría de los TPH autólogos precisaban analgésicos del tipo AINES o paracetamol. (chi – cuadrado,  $p=0,018$ ). De modo que en el día 0

existía un triple relación leucemias – TPH alogénico - sin analgesia y por otro lado mielomas – TPH autólogo – analgesia con AINES o paracetamol. Lo que se podría explicar por el uso de protocolos de QT distintos, y la administración preventiva de la analgesia en el caso de los alo – TPH.

### VI.B.3.3 QT Y RT

A todos los pacientes se les administró QT antes de ser sometidos a TPH, pero no todos ellos recibieron RT.

Del total de la muestra, el 32,87% (24 pacientes) del protocolo aplicado recibieron RT además de la QT, frente al 67,13% (49 pacientes), que sólo recibieron la QT, lo que se corresponde con las tendencias actuales de tratamiento en las neoplasias hematológicas (323- 325, 335 – 337), y con el trabajo de la Dra. Hernández Fernández ( 309).

- **Mucositis:** Contrariamente a lo afirmado por distintos autores (172, 329, 334, 338), el uso de radioterapia concomitante con la quimioterapia, no ha influido en el grado de mucositis padecida por los enfermos de la muestra. Ahora bien, la mayoría de los autores consultados, cuando hablan de radioterapia, se están refiriendo principalmente a la ICT (irradiación corporal total) como acondicionamiento previo al TPH. El tratamiento radioterápico reflejado en nuestro trabajo, es aquel utilizado para conseguir la remisión de la enfermedad del paciente, lo que explicaría que no influya sobre la mucositis presentada durante el trasplante, dado que ambas variables no están relacionadas en el tiempo. Tampoco en el trabajo de Hndz Fndz (309) se encontró dicha relación, ya que también se registró la RT para la remisión de la enfermedad.

- **TSG:** Se estudiaron también posibles asociaciones entre el TSG y el tratamiento de RT recibido por el paciente, obteniéndose que los pacientes que recibieron RT presentaron un TSG I menor (ANOVA,  $p = 0,019$ ). En el estudio de Hndz y Fndz la diferencia estadísticamente significativa fue encontrada entre el TSGII y la RT. El hecho de que en nuestro se vea afectada sólo la saliva basal explicaría un daño de la glándula salival reversible, y que puede ser compensado

por el resto del tejido no afectado cuando se suministra un estímulo secretor. Si la dosis de radiación sufrida por la glándula es superior a los 70 Gy, este daño sería irreversible, con degeneración y fibrosis del tejido glandular (12).

Rojas y cols (175) informaron de una modificación en la capacidad de amortiguación salival después de la administración de quimioterapia. En nuestro estudio todos los pacientes habían recibido QT por lo que no hemos podido establecer ninguna correlación.

#### VI.B.4 SUPERVIVENCIA

El cáncer sigue siendo la causa principal de muerte en España (la primera para los hombres y la segunda para las mujeres después de las enfermedades del corazón). Sin embargo, también se observa que para algunos tipos de tumores las tendencias de mortalidad y de incidencia se han invertido, indicando la posibilidad de que tanto las políticas de prevención como la mejora en los tratamientos estén siendo efectivas (320). Esto contrasta con los últimos datos publicado por el Instituto Nacional de Estadística (322) el 31 de enero de 2014, los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos responsables de 27,5 de cada 100 defunciones. La primera causa de muerte son las enfermedades del sistema circulatorio (30,3) y la tercera posición la ocupan la enfermedades del sistema respiratorio (11,7) (64). No obstante los Certificados y Boletines de defunción, tienen muchas deficiencias en cuanto a su confección y codificación, y más aún con las variaciones en la nomenclatura de las neoplasias hematológicas. Y la mayoría de los estudios no reflejan este datos entre sus variables.

Los avances en las técnicas de trasplante y estrategias de atención de apoyo se han traducido en una mejora significativa en la supervivencia de los que han sido sometidos a tratamiento. No obstante, los que sobreviven al TPH pueden desarrollar complicaciones a largo plazo, tales como endocrinopatías, trastornos musculoesqueléticos, compromiso cardiopulmonar y neoplasias secundarias. Estas complicaciones tienen un impacto directo sobre la morbilidad y la mortalidad experimentada por los que superan el TPH (339).

En cuanto a la SRV, no disponemos de los datos del Hospital Morales Meseguer, lo que nos impide el poder compararla con la de nuestro estudio, en el cual, la SRV fue bastante alta, con un 90,14 % de pacientes que sobrevivieron al trasplante frente al 9,86 % que fallecieron por diversas causas, a los dos meses del TPH. Estos datos son similares a los obtenidos por Ruíz Roca (310), que refleja una supervivencia del 90,8% de los pacientes de la muestra, y similares a lo reflejado en la literatura, ya que se estima que la supervivencia de los pacientes sometidos a un TPH a los dos años se encuentra entre el 70 – 90%. (50, 72, 339, 340).

## **VI.B.5 ESTADO SALUD BUCODENTAL PREVIA AL TPH**

Las complicaciones orales relacionadas con la terapia oncológica específica serán discutidos en las siguientes secciones. Dichas complicaciones abarcan enfermedades tales como la estomatitis, infección, hemorragia, mucositis, dolor, pérdida de la función, y xerostomía. La mucosa, el periodonto, y los dientes son los tres sitios anatómicos más comúnmente asociados con estas complicaciones (341).

Dentistas hospitalarios (Unidades bucodentales en hospital) pueden ayudar a los pacientes instruyéndolos sobre la higiene oral y la realización de tratamientos dentales menores antes del inicio de la quimioterapia o la radioterapia. Los autores difieren un poco en cuanto al enfoque para un mejor protocolo dental en pacientes de HSCT, pero son unánimes al afirmar que son necesarias la evaluación y atención dental (27, 151, 287).

Estos dentistas deben estar familiarizados con las intervenciones necesarias, con el fin de ayudar al paciente durante el curso del tratamiento y evitar la interrupción del tratamiento (130). No obstante en la mayoría de las ocasiones la información o el registro del estado de salud oral de los pacientes antes de ser sometidos a TPH es inexistente (138).

### **VI.B.5.1 LESIONES ORALES**

En nuestro estudio de los 73 individuos estudiados, en 46 (63,01%) de ellos no existía ningún tipo de alteración oral, y en los 27 casos restantes (36,98%) hubo al menos una lesión oral, presentando 6 pacientes más de una alteración oral. El máximo de lesiones en un paciente fue de tres, y de entre las 26 posibles lesiones orales previstas, hemos encontrado un total de 13 entidades diferentes.

De la muestra estudiada, 21 pacientes presentaron 1 sola lesión oral (36,97 %); 5 enfermos padecían 2 lesiones de forma simultánea (6,85 %), y 1 de ellos mostraban 3 lesiones concomitantes (1,37 %).

En cuanto al tipo de lesiones recogida, las lesiones que con más frecuencia se encontraron en los pacientes de la muestra fueron: la gingivitis por placa, con un total de 7 casos; la lengua saburral/vellosa, con 4 casos, así como la palatitis

subplaca, y la úlcera de distinta etiología, la línea alba o moriscatio buccarum con 3 casos; la equimosis o petequias con 2 casos, al igual que el absceso o el liquen plano. El resto de lesiones como la Candidiasis, el Torus mandibular o la depapilación lingual sólo presentaron en 1 caso cada una. En la Tabla 101 quedan recogidas las lesiones orales presentes en los distintos estudios, el realiado por Ruíz Roca (310) sobre 120 pacientes diagnosticados de leucemia, y el de Jiménez García (311), sobre 165 pacientes diagnosticados de mieloma, y Hernández Fernández (309), de 72 pacientes con distintas neoplasias hematológicas que iban a ser sometidos a TPH.

En el estudio de Ruiz Roca (310) el 25% de los pacientes presentó lesiones orales, encontrándose en el mismo paciente un máximo de cuatro lesiones. De 142 lesiones orales, las más prevalentes fueron la úlcera, de muy diversa etiología (neutrópica, por traumatismos, aftas recurrentes, etc...), la queilitis y la gingivitis, no encontrando ningún caso de candidiasis. Predominaban en todos los grupos la salud oral, sobre todo en el de 35-44 años, seguido del de 45-54 años, es decir, en la etapa media de la vida. Las lesiones orales predominaron en el grupo de 35-44 años (era el grupo más numeroso de pacientes), seguido del grupo de edad comprendida entre 55-64 años y 65-74 años.

En el estudio llevado a cabo por Jiménez García (311) De los 165 individuos estudiados, en 131 de ellos no existía ningún tipo de alteración oral, y en los 34 casos restantes (20,6%) hubo al menos una lesión oral, presentando algunos pacientes más de una. El máximo de lesiones en un paciente fue de cuatro, y de entre las posibles lesiones orales previstas encontraron un total de 18 entidades diferentes, de las 27 que inicialmente se contemplaban como posibles de ser detectadas en la exploración intraoral.

LESIONES ORALES	López n= 73	Jiménez (311) n= 165	Ruíz (310) n= 75	Herndz. (309) n= 72
NO (salud) (nº/%)	46/ 63,01 %	133/ 80,6%	90/75%	33/45,83%
Leucoplasia	0	1	2	1
Liquen plano	2	1	1	2
Úlcera (aftosa, herpética o traumática)	4	6	9	6
GUNA	0		1	0
Pericoronaritis	1	1	3	3
Atrofia	0	1	1	1
Línea alba	3	4	6	16
Queilitis	1	3	8	11
Gingivitis por placa	7	3	7	10
Lengua saburral o vellosa	4	4	2	3
Equimosis	2	0	2	3
Angioma	0	0	1	2
Hiperplasia fibrosa	0	2	1	1
Parálisis facial	0	0	1	0
Úlcera neutropénica	0	1	1	0
Síndrome de Sjögren	0	3	1	0
Lengua geográfica	0	0	1	0
EICH	0	0	1	0
Torus mandibular	2	10	1	0
Depapilación lingual	1	1	2	0
Palatitis subplaca	4	0	0	0
Absceso	2	0	0	0
Candidiasis	1	2	0	4
Pigmentación melanocítica	0	1	0	2
Osteonecrosis mandibular	0	1	0	0
Parestesia n. Dentario inf.	0	1	0	0
Adenopatías	0	0	0	1

Tabla 101: Presencia de lesiones orales en diferentes estudios,

En términos de porcentajes el número de pacientes con alguna manifestación oral fue del 20,6%. Este porcentaje es un poco superior al descrito por otros investigadores que citan estar en torno al 14% la presencia de manifestaciones orales en pacientes con mieloma múltiple. Estos resultados difieren ostensiblemente de lo que encontraron Fernandes y cols. (342), donde un grupo de pacientes que iban a ser trasplantados, principalmente con mieloma múltiple, evidenciaron que entre el 29 y el 69% presentaban gingivitis y periodontitis.

Estos valores en población oncológica, incluido nuestro estudio, son similares a los observados en la literatura (343) y superiores a los obtenidos sobre población general, o diabética, a excepción del trabajo de Jiménez, realizado sobre pacientes con mielomas. La prevalencia de trastornos de la mucosa oral en los pacientes mayores (65-74 años) que participaron en el estudio de Eustaqui Raga (314) fue del 17.86%, siendo las úlceras junto con la candidiasis, los trastornos más prevalentes. Para otros autores como Martínez Tello (344), cuya tesis analizaba el estado de salud bucodental de 150 pacientes con diabetes mellitus frente a un grupo control de 70 pacientes, observó que en el grupo experimental, el 80% carecía de lesiones orales, el 20% si que las tenían: 5.3% Liquen plano oral; 2% leucoplasias; 12.7% otros. Mientras tanto, el grupo control presentaba un 10% de pacientes con lesiones orales (2.9% Liquen plano oral; 2.9% leucoplasias; 4.3% otras), no teniendo ninguna lesión el 90% de pacientes restante. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Así pues vemos que la existencia de lesiones orales en nuestro estudio es similar o incluso menor que la encontrada en otras poblaciones no oncológicas.

No hemos encontrado relación entre las lesiones orales y el sexo y tampoco con la edad, ni en los estudios consultados (309, 310, 311). Se ha encontrado referencia en la bibliografía que el tratamiento quimioterápico puede aumentar la incidencia de estas lesiones orales (343) pero no hemos hallado una correlación estadísticamente significativa.

- **Patología previa:** En el estudio de Ruiz Roca (310) el mayor número de lesiones orales se presentaron en pacientes con LMC. Al aplicar las pruebas estadísticas se encuentra una relación de tipo directo con la salud oral y una relación de tipo inverso con las lesiones: úlcera, lengua geográfica y depapilación lingual. Esta prevalencia en LMC se dio tanto para los pacientes que tenían una sola lesión,



como para los que tenían 2 y 3 lesiones, mientras que para los que tenían 4 lesiones no se encontró ningún tipo de relación estadísticamente significativa. En nuestro estudio, en cambio no encontramos diferencias significativas, es decir, no hay predominio de lesiones orales por el diagnóstico de neoplasia.

- **Mucositis:** Algunos autores han encontrado relación estadísticamente significativa entre la mucositis y la gingivitis (319), nosotros no hemos podido comprobar dicha relación en el mismo periodo de tiempo, puesto que la presencia de gingivitis se valoraba previa al TPH y la mucositis una vez el paciente se encontraba en aislamiento. Pero es posible que gracias a las recomendaciones de higiene que se les hacía a todos los pacientes del estudio hayan conseguido disminuir la inflamación gingival del paciente antes de la aparición de la mucositis.

### **VI.B.5.2 PATOLOGÍA CARIOSA**

#### **VI.B.5.3 NÚMERO DE CARIES**

Según autores como Santos Martí y cols. (345), la caries es la tercera enfermedad en frecuencia en nuestro país, después del cáncer y las enfermedades cardiovasculares, y la enfermedad oral más frecuente, suponiendo además, la principal causa de pérdida de dientes en España.

Para comparar las distintas variables de la patología cariosa, periodontal y salival hemos realizado en primer lugar una comparativa con los estudios de población oncológica, de riesgo y control.

La mayoría de datos referidos a la caries dental en adultos (nº de caries, ausencias, obturaciones), no han podido ser contrastados al no encontrarse trabajos que analicen los mismos parámetros o intervalos de edad, ya que la mayoría de los estudios centran la prevalencia de caries e índices de salud bucodental en poblaciones infantiles, concretamente en menores de 15 años, en nuestra muestra sólo hay un paciente con esta edad. Para poder comparar los datos con otros estudios y con las encuestas seleccionaremos los grupos etarios utilizados por la OMS y las

encuestas de salud nacionales (346, 347) como referencia que son, junto con la población infantil, el grupo de 35 – 44 y de 65 a 74 años.

Según la OMS (174), el grupo de edad entre 35-44 años (media = 40 años) es el grupo de edad estándar para la vigilancia de las condiciones de salud bucal en los adultos. Mediante el uso de datos para este grupo de edad, se puede evaluar el efecto completo de la caries dental, la afectación periodontal, y los efectos generales de la atención de la salud bucal. El grupo de edad de 65 a 74 años se ha vuelto más importante con los cambios en la distribución por edades de la población y el aumento mundial de la esperanza de vida. En este grupo, es posible estimar la manifestación de la enfermedad oral desde una perspectiva del ciclo vital. Se necesitan datos para este grupo, tanto para la planificación intervenciones adecuadas para las personas mayores y para la evaluación de la efecto final de los programas de salud oral en una población. (174).

En cuanto a la **caries dental**, en nuestra muestra, la mayoría de los pacientes, un 89,04 % presenta caries frente a un 10,95% que están libres de ésta. La media global de caries es de 4.52, con una desviación típica de 4,305, y un error estándar de 0,504, siendo el valor máximo de caries en un mismo paciente de 23, y se encontró en un varón. Para los varones, la media de caries es de 4,74, con un error estándar de 0,807 frente a la media de 4,26 de las mujeres, con un error de 0,570. Como podemos observar en la Tabla X, los estudios realizados en población de TPH presentaban una media de caries mayor que en estudios realizados en otras poblaciones oncológicas, y que el realizado por la Dra Roldán (312) en disminuidos psíquicos. Dentro de los estudio en pacientes con TPH (128, 309, 310) el nuestro ha sido el estudio con menor porcentaje de dientes sanos y la media más alta junto con el de Hndz Fndz (309)(Tabla 102).

<b>Caries dental</b>	<b>López Castaño</b>	<b>Ruíz Roca (310)</b>	<b>Herndz. Fndz (309)</b>	<b>López Galindo (128)</b>	<b>Jiménez García (311)</b>	<b>Roldán (312)</b>
Tipo población	TPH	Pre –TPH	TPH	QT	MM	D. Psíquicos
N	73	120	72	88	165	66
Pacientes sin caries	8 (10,95%)	21 (17,5%)	13 (17%)	20 (17,6%)	40 (24,3%)	19 (29%)
Media	4,52	4.21	4,69	2,1	3,38	3,11
Error estándar	0,504	0.328	0,49	0,36	0,267	
Desviación típica	4,305	3.597	4,13	3,36	3,435	3,88
Valor máximo	23	14	17	16	21	21
Valor mínimo	0	0	0	0	0	0
Grupo etario con > índice de caries	25 – 34 años	25 – 34 años	45 – 54 años	N. R	35 – 44 años	16 – 30 años
Grupo etario con < índice de caries	65 – 74 años	65 – 74 años	65 – 74 años	N. R		46 – 60 años

Tabla 102. Compartiva de los valores de caries obtenidos en distintos estudios.

En cuanto a la distribución de la caries por grupos de edad, en nuestro estudio el grupo de edad con una media de caries más alta es el grupo de entre 25 - 34 años, mientras que el grupo con menor media de caries es el intervalo entre los 65 - 74 años, datos que coinciden con el estudio Ruiz Roca (310). En el estudio de Hernández (309) el grupo etario con la media de caries menor también fue el de 65 a 74 años, pero el mayor índice de caries en su estudio se encontró en el grupo de pacientes entre 45 y 54 años. En el trabajo realizado por Jiménez García (311) el grupo de edad con mayor número de caries era el de 35 a 44 años, mientras que para Hernández Fernández (309) fue el de 45 a 54 años. Para Martínez López (313), la media fue muy similar a la nuestra, de 4.11 con una desviación típica de 3.630. La media más elevada se encontró en el mismo grupo que nosotros, entre los 30 y 44 años, con un valor de 4.96 caries, y la media más baja, 2.47 caries, en el grupo entre 1-14 años, siendo ésta inferior que la nuestra. Montero, en su tesis realizada en 2006 (315) en Granada obtuvo una media de caries para el grupo de validación de 3,6 +/- 3,2 y de 3,4 +/- 2,6 para la muestra ocupacional. Dichas medias son muy inferiores a las obtenidas por nosotros.

La media de caries obtenida por la encuesta de salud oral en España en el año 2000 (346) para el grupo de 35 a 44 años, fue de 1,27 y para el grupo de 65 a 74 años de 1,49, mientras que los datos obtenidos por el mismo autor en 2009 (347) fueron inferiores con unas medias de 0,97 y 0,96 respectivamente. La media de nuestro estudio para los pacientes entre 35 y 44 años fue de 4,53 muy superior a la media nacional, y para los pacientes de 65 a 74 años 1,89, que es más cercana a la encuesta nacional

En la tesis doctoral presentada por Eustaqui (314), cuya muestra estaba dividida en dos grupos etarios, 733 adultos jóvenes con edades entre 35-44 años, y 531 adultos mayores entre 65-74 años, obtuvo que el 92,2% de los de pacientes de la muestra entre 35 y 44 años tenían caries, y el 98,3 % del grupo de los 65 a los 74 años también.

En la Tabla 103 podemos observar una comparativa de nuestros datos para los dos grupos etarios de referencia en distintos estudios y las últimas encuestas de Salud Oral en España (346 - 348), siendo las caries activas más numerosas en nuestro estudio en comparación con la población general y similares a los resultados obtenidos en una población similar a la nuestra, de TPH.

CARIES	López	Hndz Fndz (309)	Eustaqui (314)	Encuesta 2002 (346)	Encuesta 2006 (348)	Encuesta 2010 (347)
35 – 44 años	4,53	4,5	0,65	1,27	1,42	0,97
65 – 74 años	1,89	2,5	0,63	1,49	1,4	0,96

Tabla 103. Comparativa de las medias de caries en los grupos etarios de referencia

Para Martínez Tello (344), la media de caries en una población diabética fue de  $2.28 \pm 0.22$  (DT: 2.81), mientras que para la población control fue de  $1.97 \pm 0.34$  (DT: 2.87), sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos. Dichas medias son muy inferiores a las obtenidas por nosotros.

En una revisión realizada por Hong y cols sobre la prevalencia global ponderada de la caries dental en pacientes tratados con QT, RT o combinación de ambas, obteniendo un 28,1% que se determinó a partir de 19 estudios. La prevalencia ponderada de la caries dental en los pacientes que recibieron sólo quimioterapia fue

de 37,3%, para los que sólo recibieron RT 24% y para los que recibieron ambas terapias, 21,4 % (349)

Como podemos ver existe una mayor incidencia de caries en la población con TPH en comparación con otras poblaciones de riesgo o la población general. López Galindo (128) también comparó los aspectos dentales de los pacientes oncológicos con el grupo de individuos sanos, observamos que el promedio de dientes con caries era mayor en los primeros, no siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $t=1,95$ ;  $p=0,05$ )

Al estudiar las posibles relaciones de la caries con el resto de las variables del estudio encontramos:

- **Tipo de TPH:** En un estudio prospectivo de Barrach y cols. (340) en 65 pacientes con enfermedades hematológicas que fueron distribuidos en dos grupos: A (trasplante alogénico, 34 pacientes); B (trasplante autólogo, 31 pacientes). En dicho estudio en el momento previo al TPH encontraron en el grupo de trasplante alogénico ( $n=34$ ) presencia de caries en 59,4%, bolsas periodontales en 25%, ausencias en el 31,2 %, y en el grupo del trasplante autólogo ( $n=31$ ) presencia de caries en 26,7%, bolsas periodontales en 26,7%, ausencias en el 30 % con una incidencia de mucositis del 100% en ambos grupos (340). En nuestro estudio no observamos diferencias significativas en la media de caries según el tipo de TPH, por lo que la diferencia de resultados puede ser debido al tipo de muestra de cada estudio.

- **Patología cariosa:** Se observó relación entre la caries y el I. R. , C.A.O. y C.A.O.M, Tabla 104:

$\chi^2$	Nº Caries
Ausencias	N.S
Nº Obturaciones	N.S
I. Restauración	$p=0,029$
CAO	$p=0,003$
CAOm	$p=0,011$
CAOs	N.S

Tabla 104: Correlaciones de la caries con el resto de la patología cariosa

Para López Galindo y cols. (128), hay una relación significativa entre la caries y las ausencias, las obturaciones y el C.A.O. Además encontró diferencias estadísticas significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes oncológicos, presentando estos últimos mayor índice de ausencias (128). Nosotros no hemos encontrado relación entre las caries y las ausencias, una explicación posible es que dichas ausencias no se hayan producido por caries dental o un problema de placa bacteriana, o que sucedieran hace mucho tiempo, y en la actualidad el paciente ha cambiado sus hábitos de higiene.

- **pH:** En cuanto al efecto tampón, Blasco y cols. (350), obtuvieron una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre los valores más altos de caries y el pH ácido de la placa. En nuestro estudio, al igual que en el estudio de Ruíz Roca, que también registró esta variable, no hemos encontrado dicha relación

- **Cultivos e Índice de Placa:** Sin relación estadísticamente significativa. Microorganismos como el *Streptococcus Mutans* o el *Lactobacillus*, están en relación con la aparición de caries (57), por ello, no es de extrañar que los pacientes con mayores depósitos de placa bacteriana, sean también los que más dientes cariados presenten. Sin embargo, en el estudio realizado por López Galindo (128) no se cumple esta premisa, puesto que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IP y el nº de caries, lo que también sucede en nuestro estudio.

- **Mucositis:** Al igual que en otro estudio consultado (318), en nuestro estudio no se encontró asociación entre la caries y la mucositis.

#### VI.B.5.4 AUSENCIAS.

En nuestro estudio del total de la muestra de 73 pacientes, 20 de ellos poseían todas las piezas dentarias (27,40%), frente a 53 pacientes que presentaban al menos una ausencia (72,6%)

El valor máximo global de dientes perdidos ha sido de 26 en un mismo paciente. La media de dientes perdidos por paciente ha sido de 4,77, con un error típico de 0,707 y una desviación típica de 6,043. Si observamos los resultados de otros estudios (Tabla 105) podemos observar como la media de ausencias de nuestra muestra es superior a otros estudios realizados sobre población sometida o que iba a recibir un TPH, pero es similar a los datos obtenidos en poblaciones no oncológicas o control. Si comparamos los datos con otra población de riesgo como pueden ser los disminuidos psíquicos, nuestra media de ausencias también es superior, seguramente porque la media de edad de nuestra muestra era más alta.

En la distribución **por género** de las ausencias observamos que en los estudios consultados, así como en el nuestro no existían grandes diferencias en la media de caries entre género, ni predominaba siempre uno sobre otro (309- 311).

Para otros autores como Martínez López (313) la media de las ausencias se estableció en 4.22, con una DT de 6.125, es decir, una media ligeramente inferior a la nuestra. El grupo que más ausencias tuvo fue el de mayores de 75 años, con un promedio de 3.05 ausencias, mientras que la media de ausencias más baja coincidió con nosotros en el grupo 1-14 años, siendo ésta de 0.03, es decir, una cifra ínfima, dado que en nuestra muestra, este grupo estaba compuesto por un solo individuo y además no presentaba caries. López Galindo y cols (128) realizaron un estudio en 88 pacientes procedentes del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Valencia, previo a su tratamiento con quimioterapia y un grupo control de 88 pacientes control. En dicho estudio se descartaron los pacientes edéntulos. Encontrando diferencias significativas entre ambos grupos. Tanto los valores del grupo control, pacientes sanos, como los del grupo experimental, pacientes oncológicos, fueron superiores a los datos obtenidos en nuestro estudio y en otros estudios de pacientes oncológicos realizados en el Hospital Morales Meseguer, a excepción del trabajo de la Dra. Jiménez en pacientes diagnosticados de MM (Tabla 105)

Ausencias dentales	López Castaño	Jiménez García (311)	Ruíz Roca (310)	Herndz. Fndz (309)	López Galindo (128)	Mtnz. Lpz. (313)	Roldán Chicano (312)
Población /n	TPH/73	MM/165	TPH/120	TPH/72	88 Onco/88 Control	Control/1627	D.P/66
Sin ausencias	20 (27,40%)	21 (12,8%)	40(33,3%)	24 (33,33%)	7 de 88		26 (39%)
Media	4,77	6,17	3,26	3,78	7,55/4,97	4,22	3,06
Error estándar	0,707	0,44	0,373	0,67	0,80/0,67		
Desviación típica	6,043	5,67	4,09	5,66	7,52/6,34	6,125	3,57
Valor máximo	26	28	28	28	27	28	13
Valor mínimo	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 105: Comparativa datos ausencias en distintos autores

En cuanto a la distribución por edad, en nuestro estudio el grupo que más ausencias presentó fue el de 55-64 años, con una media de 6.84 ausencias, y el que menos el grupo entre 1-14 años, con una media de 0.25 ausencias. Datos que coinciden con los obtenidos en el estudio de Ruíz Roca (310), y Hernández (309), así como con la asociación directa encontrada entre ausencias y edad.

Con respecto a los grupos etarios utilizados como referencia, el grupo 35 a 44 años, en nuestro estudio, presentó una media de ausencias de 2,27 y para el grupo de 65 a 74 años de 7,78. Si bien el dato obtenido en la población joven es similar a otros estudios (309, 314), en el grupo etario de 65 a 74 años se encuentra muy por encima del dato obtenido por la Dra. Hernández (309) en una población similar, y muy por debajo del dato obtenido en el trabajo de la Dra. Eustaqui (314), en una población no oncológica.

López y cols (128) encontró diferencias estadísticas significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes oncológicos, presentando estos últimos mayor índice de ausencias, pero a la luz de los datos obtenidos en nuestro estudio, y comparados con las encuestas nacionales, no podemos confirmarlo (Tabla 105).

Si los comparamos con las Encuestas de Salud Oral en España en los años 2005 y 2010 (346 – 348)) encontramos que la media obtenida en nuestro estudio es inferior a los datos de la población española en el año 2000 y 2006 y superior a los obtenidos en el año 2010, siendo para el grupo etario 65 a 74 años inferior en los tres casos, esto puede ser debido a que en nuestro estudio este grupo de edad era el más



numeroso, debido , seguramente, a que a esta edad no son muchos los pacientes que son sometidos a TPH. Como podemos observar se ha producido en los últimos años un descenso en la incidencia de ausencias en España (Tabla 106).

<b>AUSENCIAS</b>	López	Hndz Fndz (309)	Eustaqui (314)	Encuesta 2002 (346)	Encuesta 2006 (348)	Encuesta 2010 (347)
35 – 44 años	2,27	2,66	1,95	3,00	3,00	1,39
65 – 74 años	7,78	2,22	13,08	15,44	13,8	11,9

Tabla 106. Comparativa de las medias de ausencias en los grupos etarios de referencia

Además de analizar las correlaciones entre las ausencias y el género o la edad, se estudiaron también otras variables:

- **Patología cariosa ( $X^2$ ):** Se obtuvo relación entre las ausencias y el CAO, CAOM Y CAOS. Tabla 107

$\chi^2$	Ausencias
Nº Caries	N.S
Nº Obturaciones	N.S
I. Restauración	N.S
CAO	p=0,000
CAOm	p=0,000
CAOs	p=0,000

Tabla 107. Relaciones estadísticas de las ausencias con el resto de patología cariosa.

- **Patología periodontal ( $X^2$ ):** Sin relación estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Las ausencias de nuestro estudio no se relacionaron con la caries ni con la patología periodontal, por lo que una posible explicación es que dichas ausencias se debieran a otra causa.

- **Cultivos:** Cultivo SM 0 – Ausencias: La media del número de ausencias era mayor en los pacientes con niveles altos de SM en el día 0 (T de Student,  $p = 0,006$ ),

+7 (T de Student,  $p= 0,000$ ), y con niveles altos de SM y LB en el día + 14 (T de Student,  $p= 0,000$  y  $p= 0,037$  ). Esto puede ser debido a que los pacientes con ausencias se cepillaban menos o llevaban un peor control de la higiene, no estimándola tan necesaria por el bajo número de dientes remanentes en los días posteriores al TPH, que es cuando el paciente se encuentra más molesto.

Aunque sorpresivamente el índice de caries no mostró asociación con las tasas de  $SM > 10^5$ , las variables ausencia y número de obturaciones sí lo hacen en casi todas las etapas de la medición (-7, 0 +7, +14, y + 21), y consecuentemente el índice CAO y CAOs que está influido por ellas. Los LB también comenzaron a subir, aunque más tarde que los SM, quizá por necesitar que éstos preparen previamente el nicho sobre el que proliferar.

- **Neutrófilos:** Existía un asociación entre las ausencias y el número de neutrófilos en el día +7, de modo que a mayor número de ausencias, mayor número de neutrófilos en +7, y en el día +14 (correlación de pearson,  $p= 0,018$  y  $p= 0,003$  )

- **Mucositis:** En el estudio de la Dra. Hernández (309), al contrario que en el nuestro, si se encontraron diferencias significativas entre las ausencias y el grado de mucositis, los pacientes con grado 2 presentaba más dientes ausentes, a pesar de que la tasa de dientes ausentes en nuestro estudio era mayor.

- **Alimentación:** No se encontró relación entre el tipo de alimentación requerida por el paciente y las ausencias, debido, seguramente, a que los requerimientos nutricionales era independiente del número aún presentes en boca.

### VI.B.5.5 OBTURACIONES.

En nuestro estudio el 72,23 % de los pacientes presentaba obturaciones. En cuanto al número de obturaciones presentes en boca en el momento de la exploración, cabe decir que en nuestro estudio la media de obturaciones por paciente, sin tener en cuenta la edad y el sexo, ha sido de 3,68, con un error estándar de 0,480 y una desviación típica de 4,099. Para los varones, la media fue de 2,87, con un error estándar de 0,529, y de 4,62 para las mujeres, con un error estándar de 0,812, como se puede observar en la Tabla 107.

Como podemos observar en la Tabla 107, la presencia de obturaciones es mayor en nuestro estudio comparado con otros estudios en población oncológica, o de riesgo como los disminuidos psíquicos.

Obturaciones	López Castaño	Jiménez García (311)	Ruíz Roca (310)	Herndz. Fndz (309)	López Galindo (128)	Roldán Chicano (312)
Media	3,68	2,91	3,29	1,83	2,27	2,11
Error estándar de la media	0,48	0,27	0,348		0,37	
Desviación típica	4,10	3,52	3,814	2,97	3,46	2,88
Valor máximo	19	16	15	11		13
Valor mínimo	0	0	0	0		0
Con Obturaciones	71,23 %		64,2 %	41,7 %	77,27	50%
Edad > (media obts.)	65 - 74 años (7,22)	N. R	45 - 54 años (4,5)	35 - 44 años (3,6)	N. R	46 - 60 (3)
Edad < (media obts.)	1 - 14 años (1)	N. R	1 - 14 años (0,025)	5 - 14 años (0,1)	N. R	16 - 30 (1,8)

Tabla 107: Comparación de la incidencia de obturaciones entre nuestro estudio y otros autores (N.R: No registrado)

Las medias para los grupos de entre 35-44 años y de 65-74 han sido de 3,66 y 1 respectivamente. Ambas medias están por debajo de la media nacional en ambos intervalos, y para las distintas encuestas, mientras que los datos de nuestro estudio son superiores a la media nacional de los últimos estudios, sobre todo para el grupo de los 65 a 74 años (346 - 348) (Tabla 108).

OBTURACIONES	López	Hndz Fndz (309)	Eustaqui (314)	Encuesta 2002 (346)	Encuesta 2006 (348)	Encuesta 2010 (347)
35 - 44 años	5,8	3,66	5,4	4,13	5,19	4,39
65 - 74 años	7,22	1	2,68	1,18	1,61	1,80

Tabla 108. Comparativa de las medias de obturaciones en los grupos etarios de referencia

Valoramos las posibles relaciones del número de obturaciones con el resto de las variables del estudio:

**- Patología cariosa:**

Se obtuvo relación entre las obturaciones, el índice de restauración y el CAO (Tabla 109)

$\chi^2$	Obturaciones
Nº Caries	N.S
Ausencias	N.S
I. Restauración	p=0,000
CAO	p=0,000
CAOm	N.S
CAOs	N.S

Tabla 109. Relaciones estadísticas de las obturaciones con el resto de patología cariosa.

**- Cultivos:** Se encontró que la media de obturaciones era mayor en aquellos pacientes que en el día - 7 presentaba un recuento de cultivos de SM alto (T de Student, p=0,006), y en los días + 7 y +14 presentaba altos ambos cultivos de SM y LB (T de Student, Día +7: p=0,038 y p=0,000; y Día + 14: p=0,003 y p=0,001). En cambio, como ya hemos comentado, no se produce dicha relación con el número de caries. Esto puede ser debido a que las superficies de las obturaciones pueden ser zonas de difícil limpieza o más retentivas, unido a que conforme aumentaban las molestias del trasplante la higiene oral del paciente era menos meticulosa. En un estudio realizado por López Galindo (128) los pacientes oncológicos presentaron menor motivación para la higiene oral, ya que se cepillaban menos veces al día los dientes que los individuos sanos.

**- Neutrófilos:** Existía un asociación entre las obturaciones y el número de neutrófilos en el día -7, de modo que a mayor número de obturaciones, mayor número de neutrófilos en -7 (correlación de Pearson, p=0,044).

### VI.B.5.6 INDICES CAO, CAOS Y CAOM

El valor medio para el índice C.A.O.D. en nuestro estudio ha sido de 12,95 con una desviación típica de 7,579. Los valores medios para hombres y mujeres han sido 11,67 y 14,41 respectivamente. El valor máximo que se ha alcanzado en la muestra ha sido de 28 y pertenecía a una mujer. Los datos obtenidos han sido superiores a los de la literatura consultada, siendo el dato más próximo el obtenido por la Dra. Jiménez García, que también tenía una media alta de ausencias. (Tabla 110).

	López Castaño	Ruiz Roca (X)	Hdez. Fdez. (X)	Jiménez García (X)	Martínez López (X)	Roldán (X)
<b>Muestra</b>	73	120	72	165	1627	66
<b>Tipo población</b>	TPH	TPH	TPH	MM	Control	D. Psíquicos
<b>Sexo (H/M)</b>	53,52%/46,58%	57.5%/42.5%	58%/42%		47.2%/52.8%	62,1%/37,9%
<b>CAO</b>	12,95 (DS 7,58)	10,78 (DS 6,48)	10,38 (DS 6,52)	12,47 (DS 7,00)	9,17 (DS 7,27)	8,26 (DS 5,75)

Tabla 110. Comparativa del CAOD entre diferentes autores.

En 2002 la OMS realizó un estudio sobre el índice de caries de los distintos países a nivel mundial en pacientes entre 35 y 44 años, apareciendo España como un país con riesgo moderado de caries y unos niveles de CAOD entre 9 y 13,9. (174). Datos superiores a los obtenidos en la encuesta realizada a nivel nacional ese mismo año y que situaba la cifra del CAOD en 8,40.

Tanto Ruíz Roca (310) como Hndz Fndz (309) coinciden con nuestro estudio en que el grupo etario con un índice C.A.O.D más elevado era el de 55 a 64 años, si bien la media de dicho índice, sin tene en cuenta la edad, era superior en nuestro estudio, e inferior a los datos obtenidos por Jiménez García (311), debido principalmente al número de ausencias (Tabla X).

No obstante, el CAOD es un índice que tiene una mayor validez cuando se analiza asociado a la edad y principalmente a los grupos etarios de referencia para la OMS. En nuestro estudio, y en otros estudios y Encuestas Nacionales de Salud Oral consultadas ( 128, 313, 347), su valor se suele ir incrementando con la edad, como se puede observar en la Tabla 111. Tanto en el trabajo de Martínez López como en el de López Galindo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores del CAOD y los grupos de edad.

En cambio este aumento del CAOD con el aumento de la edad del paciente no se da en todos los estudios, en el estudio realizado por Roldán Chicano (312) el CAOD se mantiene prácticamente invariable entre los 16-30 y 31-45 años para aumentar a los 46-60 años. En el estudio de Hernández Fernández (309) y Ruíz Roca (310) la excepción fue el grupo de 65 a 74 años donde bajó el valor del CAOD (posiblemente por tener una representación muestral baja) con respecto a los grupos etarios anteriores, obteniendo, en ambos estudios, diferencias estadísticamente significativas entre los valores del CAOD y los grupos de edad.

CAOD	López	Hndz Fndz	Eustaq ui	Encuesta 2002	Encuesta 2006	Encuesta 2010
35 – 44 años	12,73	11,2	4,64	8,40	9,61	6,75
65 – 74 años	16,89	3,6	16,38	18,10	16,79	14,68

Tabla 111. Comparación C.A.O.D. (C.A.O) en los últimos estudios epidemiológicos nacionales y otros autores, para los grupos etarios de referencia.

Al comparar el CAOD con otras variables del estudio obtuvimos:

- **Patología cariosa:** Que existía una relación del CAOD con el resto de las variables de la patología cariosa, excepto con el Índice de Restauración (Tabla 112).

$\chi^2$	CAOD
Nº Caries	p=0,003
Ausencias	p=0,000
Nº Obturaciones	p=0,000
I. Restauración	N.S
CAOm	p=0,000
CAOs	p=0,000

Tabla 112. Relaciones estadísticas del Índice CAOD con el resto de patología cariosa.

- **Cultivos:** En el día 0, los pacientes con niveles altos de SM presentaban un C.A.O.D. mayor (T de student,  $p=0,004$ ). Los pacientes con bajos índices C.A.O.D pueden ser más conscientes de la importancia de una buena higiene oral incluso en los momentos más molestos del trasplante.

- **Mucositis:** Tras revisar la literatura hemos encontrado resultados contradictorios con respecto a la asociación entre mucositis y CAOD. Si bien Sabater y cols. (145), en un estudio realizado sobre neoplasias hematológicas, al igual que en nuestro estudio, no encontraron relación entre las variables, Hernández (309) sí encontró una asociación estadísticamente significativa entre el índice CAO y la mucositis grado 3, aunque los pacientes con grado 4 presentaba un índice CAOD menor que los pacientes con grado 3 de mucositis.

Por lo que respecta al **índice C.A.O.M**, en nuestro estudio ha sido de 3,11, siendo la desviación típica de 1,161, siendo este valor superior a otros trabajos consultados (Tabla 113). En cuanto a la distribución por sexos, en el varón la media del C.A.O.m. ha sido de 2,95 y para la mujer ligeramente superior, 3,29 (Tabla 113)

CAOm	López Castaño	Ruiz Roca (310)	Hdez. Fdez. (309)	Jiménez García (311)	Martínez López (313)	Roldán (312)
<b>Muestra</b>	73	120	72	165	1627	66
<b>Tipo población</b>	TPH	TPH	TPH	MM	Control	D. Psíquicos
<b>Sexo (H/M)</b>	53,52%/46,58%	57.5%/42.5%	58%/42%		47.2%/52.8%	62,1%/37,9%
<b>CAOm</b>	3,11 (DS 1,56)	2,88 (DS 1,91)	2,65 (DS 1,38)	2,86 (DS 1,25)	2,33 (DS 1,59)	2,48 (DS 1,46)

Tabla 113. Comparativa del CAOm entre diferentes autores. (N.R: No registrado)

El índice CAOm también ha mostrado relaciones estadísticamente significativas con otras variables de la patología cariosa:

- **Patología cariosa:** El índice CAOM se relacionó con el número de caries y ausencias, así como con el CAO y el CAOs (Tabla 114)

$\chi^2$	CAOm
Nº Caries	p=0,011
Ausencias	p=0,000
Nº Obturaciones	N.S
I. Restauración	N.S
CAO	p=0,000
CAOs	p=0,000

Tabla 114. Relaciones estadísticas del Índice CAOM con el resto de patología cariosa.

Por lo que respecta al **índice C.A.O.S**, en nuestro estudio la media ha sido de 36,38 superficies afectadas, con una desviación típica de 29,493. La media para el varón ha sido de 32,33 y para la mujer de 41,03. El valor máximo ha sido de 128 y pertenecía a un varón. La media para el índice de restauración ha sido de 26,75, siendo la desviación típica de 26,61. La distribución según el género refleja un índice de restauración mayor en mujeres (30,22) que en hombres (23,73). Además encontramos que el valor máximo para este índice en la mujer es de 100, que es el valor máximo al que llega este índice, mientras que en los varones el valor máximo que encontramos es de 77

Los valores de CAOs obtenidos también han sido superiores a los de los estudios revisados (Tabla 115), excepto en el caso de Jiménez García (311), debido a que la tasa de ausencias de su estudio era mayor.

	López Castaño	Ruiz Roca (310)	Hdez. Fdez. (309)	Jiménez García (311)	Martínez López (313)	Roldán (312)
<b>Muestra</b>	73	120	72	165	1627	66
<b>Tipo población</b>	TPH	TPH	TPH	MM	Control	D. Psíquicos
<b>Sexo (H/M)</b>	53,52%//46,58%	57.5%//42.5%	58%//42%		47.2%//52.8%	62,1%//37,9%
<b>CAOS</b>	36,38 (DS29,49)	23,82 (DS 20,25)	27,06 (DS 25,98)	40,08 (DS 28,34)	N. R	22,59 (DS19,55)

Tabla 115. Comparativa del CAOS entre diferentes autores. (N.R: No registrado)

Tras analizar las posibles relaciones con el resto de las variables del estudio, obtuvimos:



- **Patología cariosa ( $X^2$ ):** El índice CAOs se relacionó con el número de ausencias, así como con el CAO y el CAOm (Tabla 116).

Los Índices C.A.O y C.A.O.s., así como el número de ausencias, están influenciados por la edad, mientras que, el número de caries y de obturaciones no, este hecho pone de manifiesto que el aumento de los Índices C.A.O. y C.A.O.s. con la edad, se debe al aumento del número de ausencias., al igual que se refleja en los grupos etarios de mayor edad de las últimas Encuesta de Salud Bucodental nacionales (346 - 348)

$\chi^2$	CAOs
Nº Caries	N.S
Ausencias	p=0,000
Nº Obturaciones	N.S
I. Restauración	N.S
CAO	p=0,000
CAOM	p=0,000

Tabla 116. Relaciones estadísticas del Índice CAOs con el resto de patología cariosa.

- **Cultivo:** Los pacientes con cultivos altos de SM en los días 0, +7 y +14 se relacionaron con valores mayores de CAOs (T student, p=0,002, p=0,001 y p=0,001). Lo cual parece bastante lógico.

- **Neutrófilos:** A mayor número CAOs, mayor número de neutrófilos en +7 (p=0,022) y en el día +14 (chi – cuadrado, p=0,022). Esto posiblemente sea un reflejo indirecto del aumento de gérmenes orales en los pacientes con un alto índice CAOs.

### VI.B.5.7 INDICE DE RESTAURACIÓN.

En nuestro estudio De los 73 individuos estudiados, 21 (69,86 %) presentaban un valor del índice de restauración de 0. Esto indica, que esos 21 individuos no mostraban ninguna restauración en boca. Tan sólo 1 paciente (1,37 %), una mujer, presentó un índice de restauración del 100%, es decir, todos los dientes afectados por caries estaban restaurados y no existía ninguno con caries activa, ni ausente en esa persona. La media para el índice de restauración ha sido de 26,75, siendo la desviación típica de 26,61. Los valores obtenidos en nuestro estudio son similares a

los de otros trabajos consultados, excepto en el de Hndz Fndz que obtuvo un valor inferior al nuestro (Tabla 117), aunque la distribución por grupos de edades también mostraba un I.R mayor en pacientes jóvenes que en los adultos de mayor edad.

<b>I. R</b>	López Castaño	Ruiz Roca (309)	Hdez. Fdez. (310)	Jiménez García (311)	Martínez López (313)	Roldán (312)
<b>Muestra</b>	73	120	72	165	1627	66
<b>Tipo población</b>	TPH	TPH	TPH	MM	Control	D. Psíquicos
<b>Sexo (H/M)</b>	53,52%//46,58%	57.5%//42.5%	58%//42%		47.2%//52.8%	62,1%//37,9%
<b>I.R</b>	26,75 (DS 26,66)	27,24 (DS 27,95)	17,49 (DS 26,99)	24,28 (DS 27,69)	N.R	22,85 (DS 29,26)

Tabla 117. Comparativa del I.R entre diferentes autores. (N.R: No registrado)

Como apreciamos en las tablas anteriores, los datos en las encuestas epidemiológicas siempre aparecen referidos al grupo de edad 35-44 y 65-74 años, que son grupos de referencia tal y se han establecido como los representativos en adultos jóvenes y mayores, respectivamente (174). En la Tabla 118, se muestra un resumen de los datos obtenidos en nuestro estudio para todas las variables de la patología cariosa comparados con las últimas encuestas nacionales.

	Grupo 35-44 años				Grupo 65-74 años			
	López Castaño	Encuesta Nacional 2002	Encuesta Nacional 2005	Encuesta Nacional 2010	López Castaño	Encuesta Nacional 2002	Encuesta Nacional 2005	Encuesta Nacional 2010
<b>% Varones</b>	40%	36.3%	43%	42%	22,22%	48.9%	51,5%	46,3%
<b>%Mujeres</b>	60%	63.7%	57%	58%	77,78%	51.1%	48,5%	56,7%
<b>Media de caries</b>	4,83	1.27	1,42	0,97	1,89	1.49	1,40	0,96
<b>Media de ausencias</b>	2,27	3	3	1,39	7,78	15.44	13,78	11,90
<b>Media de obturaciones</b>	5,8	4.13	5,19	4,39	7,22	1.18	1,68	1,80
<b>C.A.O</b>	12,73	8.40	9,61	6,75	16,68	18.10	16,79	14,66
<b>I.R.</b>	45,8 %	49.1%	54%	61%	35,33 %	6.5%	9,6%	12,3%
<b>Desdentado total</b>	0%	0.6%	0,2%	0%	0%	23.4%	16,9%	16,7%

Tabla 118: Comparativa entre nuestro estudio y las últimas encuestas nacionales de las distintas variables de la patología cariosa en los grupos etarios de referencia.

Tras analizar este cuadro, observamos que nuestra media de caries es superior en los dos grupos de edad, pero la diferencia es mayor en el grupo de 35 a 44 años. Las ausencias son similares en nuestro grupo de 35-44 años, mientras que en el grupo de 65-74 son inferiores que las medias nacionales de los últimos años. La media de obturaciones es mayor en nuestro estudio, y el C.A.O; si bien en el grupo adulto obtenemos datos similares a la población nacional en el grupo de 35 a 44 años es superior. En cuanto al I.R, éste en nuestro grupo es menor que el nacional para el grupo joven y claramente superior para el grupo adulto.

Como resumen de los apartados anteriores, reflejamos la siguiente tabla (119) en la que se comparan las variables de la patología cariosa en los trabajos más afines al nuestro:

	López Castaño	Ruiz Roca (310)	Hdez. Fdez. (309)	Jiménez García (311)	López Galindo (128)	Martínez López (313)	Roldán (312)
<b>Muestra</b>	73	120	72	165	88	1627	66
<b>Tipo población</b>	TPH	TPH	TPH	MM	QT/RT	Control	D. Psíquicos
<b>Sexo (H/M)</b>	53,52%//46,58%	57.5%//42.5%	58%//42%		43.2%//56.8%	47.2%//52.8%	62,1%//37,9%
<b>Edad media</b>	46,84±1,82	39.14 ± 1.47	42.4 ± 1.9	62,24	56.75 ±01.51	39.77	34,38 (DT 7,04)
<b>Media caries</b>	2 (DS4,304)	4.21 (DS 3.59)	4.69 (DS 4.13)	3,38 (DS 3,43)	2.10 (DS 3.36)	4.11 (DS 3,63)	3,11 (DS 3,88)
<b>Ausencias</b>	4,77 (DS 6,043)	3.26 (DS 4.09)	3.78 (DS 5.66)	6,27 ± 0,675	7.55 (DS 7.52)	4.22 (DS 6,12)	3,06 (DS 3,57)
<b>Obturaciones</b>	3,68 (DS 4,099)	3.29 (DS 3.81)	1.83 (DS 2.97)	2,91±0,274	2.27 (DS 3.48)	0.84 (DS 1,99)	2,11 (DS 2,88)
<b>CAO</b>	12,95 (DS 7,58)	10.78 (DS 6.48)	10.38 (DS 6.52)	12,47 (DS 7,00)	11.89 (DS 8.27)	9.17 (DS 7,27)	8,26 (DS 5,75)
<b>CAOM</b>	3,11 (DS 1,56)	2,88 (DS 1,91)	2,65 (DS 1,38)	2,86 (DS 1,25)	N. R	2,33 (DS 1,59)	2,48 (DS 1,46)
<b>CAOS</b>	36,38 (DS29,49)	23,82 (DS 20,25)	27,06 (DS 25,98)	40,08 (DS 28,34)	N.R	N. R	22,59 (DS19,55)
<b>I.R</b>	26,75 (DS 26,66)	27,24 (DS 27,95)	17,49 (DS 26,99)	24,28 (DS 27,69)	N. R	N.R	22,85 (DS 29,26)

Tabla 119. Comparativa de variables entre diferentes autores. (N.R: No registrado)

### VI.B.5.8 NECESIDAD DE TRATAMIENTO.

El tratamiento dental debe ser planificado de acuerdo a la terapia antineoplásica y TCMH (151). La ejecución de algunos procedimientos dentales, especialmente los de carácter invasivo, dependen del estado de salud general del paciente y la etapa de tratamiento antineoplásico en el que se encuentra. Teniendo en cuenta el riesgo de sangrado e infecciones graves asociadas a procedimientos invasivos en la cavidad oral, existen algunos protocolos que hacen hincapié en la importancia de evaluar ciertos índices hematológicos, principalmente neutrófilos y plaquetas, existiendo distintos criterios entre los autores en cuanto a las consideraciones mínimas necesarias para los procedimientos invasivos en las fases pre y post QT.

### VI.B.5.9 INCISIVOS Y CANINOS

En nuestro estudio, el grupo de caninos e incisivos es el que menos necesidades de tratamiento han presentado al igual que en el estudio realizado por Ruíz Roca (310) y Hernández Fernández (309) y Roldán Chicano (312). El resto de los artículos revisados o bien no valoraban las necesidades de tratamiento de las piezas dentales de forma individualizada o bien no diferenciaban incisivos de caninos, englobándolo todo en el grupo de dientes anteriores.

El incisivo superior lateral derecho era el que más veces precisaba **tratamiento restaurador** (12,33%) seguido del resto de los incisivos superiores, en el estudio de Hernández Fernández (309) fue también el 1.2 junto con el canino superior izquierdo (2.3), y el incisivo central superior izquierdo (2.1), el trabajo de Ruíz Roca (310) fueron los caninos superiores, seguidos del 1.2 y para Roldán Chicano (312) el 1.1 con 5 casos.

La mayoría de los pacientes no precisaban **exodoncias** de incisivos y caninos, al igual que los estudios consultados (309, 310, 312), siendo en nuestro caso el 4.2 y

el 4.3 los que más precisaban de este tratamiento con dos casos cada uno (2,74%) El diente que más veces necesitaba ser extraído ha sido el canino superior izquierdo (2.3), éste debía ser extraído en 4 enfermos (5,55%, en el estudio de Hernández Fernández (309) y el 1.2 en el estudio de Ruíz Roca (310). Para Roldán Chicano (312) fue el invisivo superior izquierdo y el canino superior derecho (3,03% cada uno).

En nuestro estudio, al igual que en el de Roldán Chicano, también se registraron otras necesidades de tratamiento como el tratamiento pulpar protésico y periodontal. En cuanto a la necesidad de tratamiento pulpar, registrándose pocos casos para dientes anteriores, siendo el canino inferior derecho el único que lo precisó en un solo caso (1,37%). En el estudio de Roldán Chicano sólo precisaba tratamiento pulpar los incisivos superiores derechos central y lateral y el incisivo lateral superior izquierdo, con un caso cada uno, y los caninos superiores con dos casos cada uno.

El **tratamiento periodontal** era necesario principalmente en la zona de incisivos inferiores detectándose una necesidad de tratamiento periodontal entre 38,36% y el 41,10% en estos cuatro incisivos.

Con respecto al **tratamiento protésico** era recisado principalemnte por los caninos superiores y y el incisivo lateral izquierdo, con 6 casos cada uno (8,22%). Los datos obtenidos por Roldán Chicano (312) ponen de manifiesto que los dientes con mayor y menor necesidad de recibir tratamiento prostodóncico fueron los incisivos, presentando el incisivo central superior derecho, el incisivo central superior izquierdo y el incisivo lateral superior izquierdo 6 casos (9,09%) cada uno de ellos. Mientas que los que menos necesitaban ser repuestos prostodóncicamente fueron el 3.2 y el 4.2 con 1 caso (1,52%) cada uno.

### VI.B.5.10 PREMOLARES

Los premolares inferiores se han encontrado más veces sanos que los superiores. Los premolares que más veces se han encontrado sanos han sido los primeros premolares inferiores, 4.4 y 3.4 (65,75% cada uno). EL 3.4 fue el premolar que más veces se encontró sano en eel estudio de Roldán Chicano y con un porcentaje superior al nuestro (90,91).

El segundo premolar inferior izquierdo (3.5) era el que más veces precisaba tratamiento restaurador (26,03%) seguido del segundo premolar superior derecho (1.5)(20,55%), en el estudio de Hernández Fernández (309) en cambio se encontró que los premolares superiores (1.4 y 1.5) derechos habían sido los más necesitados, con 15 pacientes el primer premolar y 12 pacientes el segundo, el trabajo de Ruíz Roca (310) fueron todos los segundos premolares con tres casos cada uno (2,5%). Para Roldán Chicano (312) el primer premolar superior derecho (1.4) ha sido el que más precisaba de esta terapéutica.

La mayoría de los pacientes no precisaban exodoncias de premolares, al igual que en el estudio de los dos autores anteriormente citados, siendo en nuestro caso el 1.5 el que más precisaban de este tratamiento con dos casos (2,74%), al igual que en el estudio de Roldán Chicano (312) donde esta situación se dio en 4 pacientes de la muestra (6,06%). El diente que más veces necesitaba ser extraído ha sido el 2.4 en el 5,56% de los individuos, aunque en los trabajos de Hndz Fndz (309) y Ruíz Roca (310) fueron el 1.4 y el 2.5.

En cuanto a la necesidad de tratamiento pulpar, no se registró ningún caso que precisara este tratamiento en los premolares, Roldán Chicano (312) sólo detectó un caso en toda su muestra y fue para el primer premolar superior izquierdo. El **tratamiento periodontal** era necesario principalmente en los primeros premolares inferiores (3.4 y 4.4, 16,44% y 17,81% respectivamente). Con respecto al **tratamiento protésico** era precisado principalmente en la arcada superior siendo el diente que más veces ha presentado esta necesidad el 2.4 (32,88%).

### VI.B.5.11 MOLARES

Los molares fueron las piezas que más necesidades de tratamiento requerían, dato coincidente con el estudio de Roldán Chicano (312), y dentro de este grupo, los superiores se han encontrado más veces sanos que los inferiores. El molar que más veces se ha encontrado sano ha sido el 2.7 (45, 21%) y el que menos el 3.6 (27,40%), lo mismo ocurría en el estudio de Roldán Chicano con un porcentaje en el caso del 2.7 del 65,15% y en el caso del 3.6 del 39,39%.

Se han observado en nuestro estudio más casos de necesidad de tratamiento restaurador en molares que en premolares. El primer molar superior derecho (1.6) era



el que más veces precisaba tratamiento restaurador (28,77%) seguido del segundo molar inferior derecho (4.7) (27,40%). También esta pieza fue la que precisó más veces una necesidad de tratamiento restaurador en el estudio de Hernández Fernández (29,17%) y Roldán Chicano (27,27%) para Ruíz Roca, en cambio, fue el 2.6 (5%).

La mayoría de los pacientes no precisaban exodoncias de molares, pero esta necesidad estaba presente en este grupos más que en el de incisivos, caninos o premolares, siendo en nuestro caso el 3.6 y el 1.6 los que más precisaban de este tratamiento con tres casos cada uno (4,11%). No existe concordancia con los estudios revisados. Para Roldán Chicano se registraon 5 casos para los molares 1.7, 2.6, 3.6 y 4.6 En el estudio de Hernández Fernández fueron el 1.6 y 4.7 (8,33% cada uno), y en el de Ruíz Roca el 3.6 (5,8%)

En cuanto a la necesidad de tratamiento pulpar, el valor más alto se registró en el 4.6 con tres casos (4,11). Los más necesitados de tratamiento pupar en el caso de Roldán Chicao fueron los segundos molares inferiores derechos (4.6 y 4.7 ) con dos casos cada uno.. El tratamiento periodontal era necesario principalmente en los segundos molares, y con respecto al tratamiento protésico era precisado principalemnte en los primeros molares inferiores, 4.6 y 3.6 (41,10% y 35,62% respectivamente), al igual que en el estudio de Roldán Chicano (28,79% y 37,885).

Hay que tener en cuenta que debido a las condiciones de estos pacientes, muchos de los dientes considerados susceptibles de tratamiento pulpar podrían ser susceptibles de exodoncia de modo preventivo antes del acondicionamiento si no pudiera garantizarse la ausencia de focos infecciosos posteriores que pudieran complicar el TPH.

Melkos y cols. (318) realizaron un estudio prospectivo de 58 pacientes sometidos a TPH y evaluaron las lesiones odontogénicas preexistentes, la higiene dental, y el efecto de ambos en el procedimiento médico. Todos los pacientes fueron referidos para una evaluación dental antes del TPH, siendo examinada por dos dentistas con experiencia a través de la exploración clínica (tejidos blandos y duros) y radiográfica (panorámica y en ocasiones radiografía periapical). Los pacientes fueron divididos en dos grupos: (I) sin focos infecciosos o tratamiento dental completo antes del trasplante (n = 36) y (II) con focos infecciosos, sometido a trasplante sin intervención dental (n = 22). No se observaron complicaciones

postrasplante en el 75% de los pacientes del grupo I y 95,4% en el grupo II. No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre los dientes cariados, la supervivencia, la presencia de focos infecciosos y la mucositis. Se encontró una mayor tasa de complicaciones orales en el grupo II, lo que indica la importancia de la evaluación y el tratamiento dental antes del trasplante. En este mismo estudio se estudió la presencia de mucositis, apareciendo en 25 pacientes (21 con grado III y 4 con grado IV). Estos autores reportaron que los pacientes sin atención dental antes del TPH mostraron una mayor incidencia de complicaciones, lo que indica la importancia de una evaluación dental y la intervención apropiada antes del TPH.

Yamagata y cols. (351) también llevaron a cabo un estudio prospectivo de 41 sometidos a TPH mediante un protocolo dental conservador. Se realizó un examen bucodental completo y radiográfico cuando era necesario. De los 41 pacientes, 36 requieren una o más intervenciones dentales. Se realizaron las siguientes diagnósticos y procedimientos: 101 lesiones cariosas: 40 fueron restaurados y 61 estaban sin tratar; 5 pulpitis tratados con endodoncia; 10 dientes con periodontitis apical mayores de 5 mm y 33 con menos de 5 mm: 7 lesiones fueron extraídos quirúrgicamente, 5 dientes fueron tratados endodónticamente (incluyendo dos con sintomatología), y 31 dientes con lesiones menores de 5 mm y asintomáticos recibieron ningún tratamiento. De 94 dientes con periodontitis: 6 fueron extraídos y 88 conservados y sometidos a posterior seguimiento y educación en higiene oral; 21 parcialmente erupcionado, de las cuales sólo 3 había presentado sintomatología. Todos los procedimientos dentales se realizaron 10 días antes de TPH. Ningún paciente tenía signos o síntomas de infección odontogénica durante el período de inmunosupresión. Los autores concluyeron que el protocolo conservador parecía ser adecuado para los pacientes pre-TPH. Posteriormente, en 2012, Yamagata y cols, siguen recomendando el cuidado oral antes y durante el TPH, a pesar de no existir una evidencia clara en la reducción de la mucositis.

Según la última guía de la MASCC/ISOO (99), no existe una directriz o recomendación sobre el uso del tratamiento dental pre TPH en la prevención o tratamiento de la mucositis oral debido a que la información publicada es insuficiente y / o contradictoria. No obstante el tratamiento dental llevado a cabo por profesionales es importante para el bienestar general de los pacientes que recibieron la terapia. En particular, la evaluación pre - tratamiento, profesional y gestión de

cualquier infección dental / oral de activo es conveniente en estos pacientes que van a pasar por un proceso de inmunosupresión debido a la terapia antineoplásica, para prevenir posibles infecciones o lesiones de la mucosa. También se recomiendan acciones como el pulido de aristas, o el tratamiento de prótesis rotas (352).

#### **VI.B.5.12 PATOLOGÍA PERIODONTAL.**

La enfermedad periodontal activa, o afecciones periapicales pueden verse agravadas durante el periodo de mielosupresión resultante al tratamiento de las neoplasias (12, 13). De modo que, pacientes con enfermedad periodontal crónica pueden desarrollar enfermedades agudas, y sus consecuentes secuelas sistémicas, sin que se detecten signos inflamatorios debido a la mielosupresión (12), que puede causar morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer en fase neutropénica (306). De ahí la importancia del estado de salud bucodental previo al trasplante (56, 306), para así prevenir las complicaciones orales y sistémicas durante el tratamiento oncológico. En concreto, el tratamiento periodontal preliminar también está indicado para eliminar los sitios potenciales de infección, ya que la enfermedad periodontal crónica se asocia con un aumento del número de microorganismos en las bolsas periodontales (130).

#### **VI.B.5.13 INDICE DE PLACA.**

El I.P de O'Leary y cols., refleja la presencia o ausencia de placa, sin tener en cuenta otros parámetros. También se denomina Índice de Práctica de Higiene del Paciente, ya que expresa la mejor o peor técnica de cepillado del enfermo y su mayor o menor motivación en cuanto a la higiene oral. En nuestro estudio sólo un paciente (1,54%), estaba libre de placa bacteriana en sus superficies dentales, y un 98,6% de los individuos poseían todas sus superficies dentales con presencia de placa bacteriana (Índice de placa del 100%), lo que indica en general un grado de higiene bucodental muy pobre, datos similares a los obtenidos por Ruíz Roca y Hernández Frnández. La media de áreas cubiertas por placa en nuestro estudio fue de ha sido de 84,45, con una desviación típica de 22,39. En el estudio de Ruíz Roca (310) fue de

de 89.41 (DS 20.71) (X), datos muy similares a los obtenidos por Hernández Fernández (309) 80,69 (DS 28,68)(X), pero inferiores a los obtenidos por Jiménez García (312) (Tabla 120).

En el estudio realizado por López Galindo y cols (128), utilizando el índice de placa bacteriana de Silness y Løe la media de dicho índice fue de  $1,28 \pm 0,11$ , siendo el valor mínimo de 0 y el máximo de 3, con una desviación estándar de 0,97. Martínez Tello (344), utilizando el mismo índice encontró una media de I.P, en el grupo de 150 diabéticos, de  $0.86 \pm 0.05$  (DT: 0.59), mientras que en el grupo control compuesto por 70 pacientes, dicha media fue de  $0.60 \pm 0.07$  (DT: 0.56). Tras aplicarle la t de Student, obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre ambos grupos.

El grado de higiene en estos estudios fue mejor en comparación con el nuestro, aunque el índice empleado por los autores no es el mismo que el utilizado por nosotros, por lo que las comparaciones no son del todo equiparables.

Miralles y cols. (353) también evaluaron el I.P, obteniendo como datos un 63.34% en los pacientes diabéticos tipo 1 y un 63.17% en el grupo control, es decir, datos muy similares en ambos grupos sin diferencias estadísticas.

	López Castaño	Ruiz Roca (310)	Hdez. Fdez. (309)	Jiménez G.(311)
<b>I.P.</b>	84,45 (DS 22,39)	89.41 (DS 20.71)	80.79 (DS 28.68)	90,16 (DS 20,26)

Tabla 120: Comparación de los valores obtenidos para el I.P de O'Leary y cols en diferentes estudios

- **Cultivos:** Con respecto a la etiología multifactorial de la caries dental, se ha observado que la placa bacteriana, y más concretamente microorganismo como el *Streptococcus Mutans* o el *Lactobacillus*, están en relación con la aparición de caries, por ello, sería lógico pensar que los pacientes con mayores depósitos de placa, deben ser también los que más dientes cariados o dientes ausentes por caries presenten. A pesar de eso, en nuestro estudio, ni en el estudio realizado por López Galindo (128), ni en el realizado por Ruíz Roca (310), se cumple esta premisa, puesto que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el I.P y el número de caries ( $p > 0.05$ ).

- **Neutrófilos:** Los pacientes que presentaban un índice de Placa alto en la revisión inicial, presentaron en el día 0 menor recuento de neutrófilos ( $X^2$ ,  $p = 0,001$ ), pero no hemos encontrado ningún estudio en la literatura revisada para poder contrastar este dato.

- **Mucositis:** En un estudio realizado por Coracin y cols. (319) relacionaron el índice de placa y el Índice gingival con la mucositis, pero no es posible comparar los datos con nuestro estudio ya que no se utilizaron los mismos índices en la valoración. Aunque en la literatura revisada se han encontrado resultados contradictorios, si bien existen estudios que relacionan la mucositis con el índice de placa (145, 156), otros autores (309, 354), al igual que en nuestro estudio, no encontraron relación estadísticamente significativa,.

Por tanto, el índice de Placa de nuestro estudio es similar al obtenido en otros estudios revisados, realizados sobre población oncológica, pero diferente a los de otros trabajos realizados sobre pacientes no oncológicos.

#### **VI.B.5.14 INDICE C.P.T.I.N.**

Las encuestas epidemiológicas realizadas en España hace más de 10 años para valorar las enfermedades periodontales utilizaban el índice CPTIN. La necesidad de un índice sencillo para valorar la situación periodontal llevó a la OMS a adoptar el CPTIN para los estudios epidemiológicos desde principios de los años 80, por lo que este índice se ha utilizado ampliamente, de modo que se ha convertido en un índice de referencia para establecer comparaciones entre poblaciones y en el tiempo. No obstante, el CPTIN es un índice de necesidades de tratamiento, y no un indicador de estado de salud periodontal, presentando limitaciones por ser un registro parcial, y permite sobreestimar las necesidades de tratamiento en personas jóvenes e infravalorarlas en los adultos mayores, además de su inutilidad como marcador de actividad, pronóstico o evaluación de la progresión de la enfermedad periodontal. A partir de 1997, la OMS ha adoptado una modificación del CPTIN, el CPI o IPC en español (Índice periodontal comunitario), que incorpora la medición de la pérdida de inserción periodontal, lo cual mejora en cierto grado la calidad de los resultados (174).

En nuestro estudio para todos los sextantes superiores, el valor predominante ha sido el 0 (sano, ausencia de sigos patológicos), al igual que en el estudio de Ruiz Roca (310) y Hernández Fernández (309) seguido por el valor 1 (hemorragia al sondaje suave). En el estudio de Roldán Chicano (312) fue el valor 2 (cálculo y/o obturaciones desbordantes) el valor predominantes en los sextantes superiores e inferiores.

El sextante superior que comprende los incisivos y caninos (sextante 2°) no se ha observado ningún paciente que presentara valor 4 (bolsa igual o mayor de 5,5 mm), siendo en los sextantes 1° y 3°, que incluyen los molares, es donde más bolsas periodontales (valores 3 y 4) se han registrado. Dentro de estas, han predominado las bolsas moderadas (valor 3) sobre las severas (valor 4). Estos datos coinciden con los obtenidos por Ruíz Roca, Hernández Frnández y Roldán Chicano, aunque en el caso de esta última sí que se registraron en el 2° sextante bolsas de valor 4 en 3 casos de la muestra.

En cuanto a los tres sextantes inferiores el valor predominante, al igual que en los sextantes superiores, es el 0 (sano, ausencia de sigos patológicos), junto con el de los sextantes excluidos para el 4° y 6° sextante (zona en la que se encuentran los molares). El siguiente valor predominante en ellos ha sido el 1 (existe sangrado al sondar. No hay cálculo ni obturaciones desbordantes), mientras que en el 5° sextante ha sido el valor 2 (existe sangrado al sondar y además presencia de sarro y/o obturaciones desbordantes). En todos los sextantes inferiores el valor que menos se ha presentado ha sido el 4 (bolsa periodontal de 5,5 mm o más), datos que coinciden con los de otros autores (309, 310).

Al igual que en los sextantes superiores, en los tres sextantes inferiores, predominan las bolsas moderadas (3-5 mm) sobre las bolsas severas (iguales o mayores a 6 mm), aunque en los sextantes inferiores se dan muchas menos bolsas severas (1,37 %) que en los superiores (2,74 %). datos que coinciden con los de otros autores (309, 310, 312)

De los seis sextantes, el que peor salud periodontal presentaba, y por tanto mayores necesidades de tratamiento, ha sido el 6°. El sextante que menos necesidades de tratamiento ha precisado ha sido el 2°, y en su mayoría eran instrucciones de higiene oral. Tambiéne estos sextantes figuran como los de mayores

y menores necesidades de tratamiento respectivamente en los trabajos de otros autores consultados (309, 310, 312).

El porcentaje de sujetos sin ningún tipo de enfermedad periodontal ha sido del 16,12%, Roldán Chicano (312) obtuvo un porcentaje aún menor con sólo el 1.52% de los pacientes estudiados con todos sus sextantes sanos. Podemos ver la comparativa con otros estudios en la Tabla 121.

	López Castaño	Hernández Fernández (309)	Roldán Chicano (312)
<b>NT 0 (sano)</b>	19,34%	1,58%	1,52%
<b>NT 1 (higiene)</b>	19,35%	15,60%	4,55%
<b>NT 2 (tartrectomía)</b>	20,97%	21,87%	36,36%
<b>NT 3 (RAR)</b>	35,48%	51,56%	37,88%
<b>NT 4 (Cirugía)</b>	4,84%	9,37%	19,69%

Tabla 121: Porcentaje de pacientes según las necesidades de tratamiento periodontal en nuestro estudio comparadas con otros autores.

Si comparamos estos resultados, con los de la Encuesta de Salud Bucodental de la población española en las últimas encuestas nacionales de salud (246- 248) observamos que la necesidad de tratamiento mayoritaria para los dos grupos etarios es la tartrectomía, mientras que en nuestro estudio era mayor la necesidad de curetajes- Cabe destacar que el grupo de 65 a 74 años en nuestro estudio presenta una mayor incidencia de salud oral, esto puede ser debido a que a la representación de este grupo es poco numerosa y puede no ser representativa de la realidad poblacional (Tabla 122).

	López Castaño		Encuesta 2000		Encuesta 2005		Encuesta 2010	
	35 – 44 años	65 – 74 años	35 – 44 años	65 – 74 años	35 – 44 años	65 – 74 años	35 – 44 años	65 – 74 años
<b>N.T. 0</b>	7,14%	25%	19,3%	8,7%	14,8%	10,3%	16%	5,8%
<b>N.T. 1</b>	14,28%	12,5%	10,9%	4,5%	12,5%	13,1%	15%	8,4%
<b>N.T. 2</b>	28,57%	12,5%	44,2%	42,9%	47,3%	38,5%	53%	56,5%
<b>N. T. 3</b>	42,85%	50%	21,4%	35,3%	21,5%	27,2%	11%	18,8%
<b>N.T. 4</b>	7,14%	0%	4,2%	8,7%	3,9%	10,8%	5%	10,4%

Tabla 122. Comparativa de las necesidades de tratamiento periodontal en nuestro estudio y en las últimas encuestas nacionales.

En el estudio de Ruíz Roca (310) la presencia de cálculo era más prevalente en pacientes entre 35-44 años de edad mientras que las bolsas periodontales  $\geq$  a 6 mm se daban mayoritariamente en pacientes de mayor edad, de entre 65-74 años. En nuestro estudio no se encontraron casos tan graves, necesitados de cirugía periodontal, sino que predominaba, en este grupo etario, las bolsas de 4 – 5 mm, susceptibles de raspado y alisado radicular.

Según los datos que se desprenden de los resultados de Eustaquí Raga (314), el porcentaje de individuos sin ningún signo de enfermedad periodontal es del 13% para jóvenes adultos (35-44 años) y del 5.5% para los mayores (65-74 años). La presencia de cálculo es casi del 60% para los jóvenes. Cerca de un 22% y un 26%, para jóvenes y adultos, respectivamente, presentaban bolsas periodontales, aunque sólo una minoría (4.6% y 4.3%, respectivamente), se corresponde con una fase avanzada de la enfermedad. La necesidad de tartrectomía en nuestro estudio es mucho menor, en cambio, la necesidad de tratamiento de raspado y alisado radicular es mayor, nuestra muestra poblacional presentaba un estado más avanzado de enfermedad periodontal.

Se valoraron también posibles relaciones entre el CPTIB y otras variables del estudio:



- **Cultivos:** Al igual que sucedía con el Índice de placa, en nuestro estudio no encontramos relaciones estadísticamente significativas entre los cultivos realizado en la zona de aislamiento, y las necesidades de tratamiento periodontal.

- **Mucositis:** No hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre la mucositis y el CPTIN, Hndez Fernández (309) si encontró relación entre el CPTIN y la mucositis, aunque fue en los sextantes excluidos por ausencias.

### **VI.B.5.15 PATOLOGÍA SALIVAL.**

Las variaciones en el flujo salival pueden verse afectadas por múltiples factores fisiológicos y patológicos, de forma reversible o irreversible. La saliva juega un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad de las estructuras bucales, en la digestión y en el control de infecciones orales. Su función protectora frente a la caries podemos concretarlo en cuatro aspectos, dilución y eliminación de los azúcares y otros componentes, capacidad tampón, equilibrio entre la desmineralización / remineralización y acción antimicrobiana. De todo ello se desprende que su estudio es alternativa para el diagnóstico, de algunas enfermedades o como elemento para monitorizar la evolución de determinadas patologías (355).

La secreción diaria oscila entre 500 y 700 ml, con un volumen medio en la boca de 1,1 ml. Su producción está controlada por el sistema nervioso autónomo. En reposo, la secreción oscila entre 0,25 y 0,35 ml/mn y procede sobre todo de las glándulas submandibulares y sublinguales. Ante estímulos sensitivos, eléctricos o mecánicos, el volumen puede llegar hasta 1,5 ml/mn. (355).

### **VI.B.5.16 TSGI Y TSGII**

En nuestro estudio la media global, de milímetros empapados, para la TSG I fue de 45,65, con una desviación típica de 22,629 y un rango con valores mínimos y máximos de 6 y 110 milímetros, respectivamente. La media global, de milímetros empapados para la TSG II fue de 73,69, con una desviación típica de 35,617 y un rango con valores mínimo y máximo de 5 a 165 milímetros, respectivamente. Ambos

datos se encuentran dentro del rango de normalidad que deben situarse, según López Jornet (294) pues los valores normales deben estar en el TSG I (Test de saliva basal), entre 21.7 y 64.7 mm, y en TSG II (Test de saliva estimulada) entre 42.8 y 103.2 mm.

En el estudio realizado por Ruíz Roca (310) la media de milímetros empapados por la saliva en papel Whatman, en el TSG I y para el TSG II fue de 45.75 mm y 71.45 mm, respectivamente. Hernández Fernández (309), cuya tesis doctoral fue sobre pacientes oncohematológicos que iban a someterse también a TPH, obtuvo como valores para TSG I y TSG II, 44.11 mm y 81.31 mm, respectivamente, y en un estudio que López Jornet y cols. (294) realizaron al respecto, la media para la TSG I y TSG II fueron de 43.28 mm y 73.93 mm, respectivamente, es decir, valores bastante aproximados a los obtenidos en nuestro trabajo, y también dentro de los parámetros de normalidad.

La disfunción de la glándula salival es común en pacientes de TPH y se relaciona con el régimen de acondicionamiento (15). En un estudio realizado por Brand y cols. (356), se observó que los pacientes a los que se les había realizado un TPH, presentaban una xerostomía más severa que el grupo control, y además, había una relación estadísticamente significativa.

En un estudio realizado por Hulls y cols (357) en 88 pacientes post alo - TPH, tras periodos entre 6 meses y 6 años, y de edades comprendidas entre los 19 y los 65 años, para buscar efectos tardíos del trasplante sobre la cavidad oral y observaron un 53 % de la muestra presentaba algún efecto oral post-TPH, siendo la xerostomía era el signo oral más común en los pacientes de la muestra (34%). Encontraron que existía una asociación inversa, estadísticamente significativa, entre el tiempo transcurrido desde el trasplante y la hipofunción salival, pues el 44 % de los pacientes de la muestra tras periodos de 6 meses a 2 años tras el TPH presentaban un flujo salival normal (>5ml) mientras que tras 5 o 6 años esta cifra ascendía al 88 % de los pacientes estudiados, tal vez debido a un efecto compensatorio del tejido glandular salival.

En nuestro estudio, si bien los valores medios del TSG I y TSGII son normales, sí hemos encontrado una relación entre la RT y un TSG disminuido, pero puesto que las mediciones del TSG fueron realizadas pre -TPH, no podemos afirmar

si el régimen de acondicionamiento puede o no influir en la tasa salival de los pacientes sometidos a TPH.

La hiposialia presenta como signos más frecuentes la pérdida del brillo de la mucosa oral, sequedad de las mucosas que se vuelven finas y friables, fisuras en el dorso de la lengua, queilitis angular, saliva espesa, aumento de la frecuencia de infecciones orales, especialmente por *Candida spp*, presencia de caries en lugares atípicos y aumento de tamaño de las glándulas salivales mayores. (355).

Su aparición podría agravar la mucositis (104, 329, 358, 359), convirtiendo el epitelio oral en más susceptible, tanto al factor traumático como a las posibles infecciones. Además, se ha visto que pacientes con mucositis oral tienen, al analizar su saliva, menor potencial antibacteriano, dado que presentan bajos niveles de actividad de peroxidasa, mieloperoxidasa y de IgA, si se compara con pacientes con leucemia sin mucositis (360). En nuestro estudio no hemos analizado el potencial antibacteriano de la saliva, sino sólo su volumen y no hemos encontrados ninguna relación entre el TSG, tampoco Hndz Fndz (309) encontró relación estadísticamente significativa entre ambas variables en su estudio. Es posible que sea debido a que el TSG y la mucositis no fueron valoradas en el mismo periodo de tiempo, y al menos cuando fue valorado la media se encontraba dentro de los límites de la normalidad.

### **VI.B.5.17 pH SALIVAL**

En nuestro estudio a nivel global, la media fue de 5,79 y una desviación típica de 0,504, obteniéndose valores similares en ambos sexos y que se asemejan a los obtenidos por Ruíz Roca (310), cuya media fue de 5.85, con un error estándar de 1.96. En nuestro estudio, al igual que en el de Ruíz Roca no encontramos relación entre el pH, y las variables del estudio.

### **VI.B.5.18 ESTADO DE SALUD BUCODENTAL DURANTE EL TPH**

### **VI.B.5.19 TRATAMIENTO APLICADO PARA LA MUCOSITIS**

Dentro de las modalidades de tratamiento de la mucositis oral se han propuesto diversos protocolos denominados de cuidado oral, porque incluyen medidas no sólo de higiene sino también otras que pueden tener efectos protectores, para disminuir o controlar la sintomatología, o con propiedades antisépticas; y que pueden incluir tratamiento odontológico integral antes de iniciar la quimioterapia (138, 143, 145, 351, 361, 363). De hecho, el cuidado oral básico (que consiste en protocolos de higiene oral instituidos regularmente, el cuidado dental antes y durante la terapia del cáncer, y el uso de enjuagues suaves tales como solución salina, bicarbonato de sodio o clorhexidina) ha sido considerado como el fundamento de la higiene oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer (99, 136, 138, 263, 264, 352, 354, 362, 265). Lo más probable es que estas estrategias ayudan a promover un ambiente oral que reduce el potencial, o retarda el desarrollo de, la infección oral que contribuye a secuelas adversas de mucositis oral (136, 352)

En nuestro estudio el primer grupo estaba compuesto por 28 pacientes en un estudio a doble ciego. El grupo control formado por 11 pacientes, el grupo al que se le administró barniz placebo formado por 7 pacientes, y el grupo al que se le administró barniz de Cervitec, formado por 10 pacientes

El segundo grupo del estudio se utilizó una muestra de 45 pacientes, de los cuales, a 16 se les aplicó placebo barniz y placebo colutorio, a otros 16 se les aplicó placebo barniz y clorhexidina en colutorio, y a 13 clorhexidina barniz y placebo en colutorio

El barniz utilizado ha sido Cervitec® (Ivoclar-Vivadent, Schaan, Liechtenstein) que contiene dos antimicrobianos: clorhexidina 1% y timol 1%, un polímero: polivinilbutirol 10% y un solvente: etanol-etilacetato 88%, el Barniz de placebo: con las mismas características organolépticas para los cinco sentidos, que el

barniz del tratamiento, contiene únicamente los excipientes del Cervitec® (Ivoclar-Vivadent) (polivinilbutirol, etanol y acetato de etilo) sin presentar el principio activo. Y en el segundo grupo además se administró a los pacientes una botella de 1000 ml de: Colutorio de clorhexidina o Colutorio placebo compuesto por: cloruro sódico al 9% (9 gr), bicarbonato sódico al 5 % (50 gr), y saborizante de menta- piperita 20 gotas.

Fue sólo en el segundo grupo del estudio donde se registró la variable de la mucositis. No se han encontrado en la bibliografía revisada estudios sobre la eficacia del barniz de clorhexidina en la prevención o tratamiento de la mucositis, por lo que los estudios expuestos son sobre la clorhexidina en enjuagues.

### **Tratamiento aplicado – Mucositis:**

En nuestro estudio no obtuvimos ninguna relación estadísticamente significativa entre la mucositis oral y el tratamiento administrado a los pacientes.

La utilización de enjuagues bucales durante la quimioterapia, ya sea a modo preventivo o de tratamiento, está ampliamente difundida. De hecho, forman parte del protocolo preventivo y terapéutico de las complicaciones orales de la quimiorradioterapia de la mayoría de hospitales oncológicos (145). Sin embargo, la literatura no los recomienda de forma generalizada, ya que en muchos casos, la evidencia científica que muestra su eficacia, es limitada. Kenny y cols (366) compararon dos protocolos de cuidados bucales en pacientes hematológicos, uno con bicarbonato y el otro con suero salino y no encontraron diferencias entre ambos en cuanto a la evolución de la mucositis. Se ha demostrado que el bicarbonato de sodio como solución mucolítica, ayuda a diluir y remover la placa, neutralizando el pH de la boca, disminuyendo posiblemente la ruptura de la mucosa y promoviendo la cicatrización del tejido (145). Por otra parte, la solución salina normal (cloruro de sodio 0,9% solución) es un enjuague oral que se ha demostrado que es beneficioso en el mantenimiento de la higiene oral apropiada debido a su seguridad, baja toxicidad y propiedades fisiológicas (352).

Existen algunos estudios sobre el efecto preventivo de solución salina normal en la mucositis oral en la quimioterapia, la radioterapia y / o pacientes sometidos a TPH (367 - 369). En uno de los estudios mencionados la solución salina normal mostró un efecto inferior en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia

en comparación con la clorhexidina y la crioterapia (367). en el otro, la solución salina normal fue menos eficaz en la prevención de mucositis inducida por quimioterapia en comparación con la miel, más grupos normales de solución salina y de placebo ( 369 ). Pero en estos estudio el uso de enjuagues de solución salina está incluido dentro de un protocolo de cuidado oral, por lo que el resultado obtenido no puede ser decisivo o concluyente en ningún sentido. Otros autores creen que, a pesar de que la solución salina y el bicarbonato de sodio no tienen principios biológicos activos conocidos, contribuyen a la higiene oral y la comodidad oral cuando se utiliza dentro de los protocolos de cuidado oral (352).

También la aplicación tópica de clorhexidina al 0.2% en solución acuosa se ha utilizado en diferentes trabajos con resultados controvertidos. La clorhexidina presenta un amplio espectro antimicrobiano tópico que ha sido eficaz en la prevención de la gingivitis y la infección oral. Los enjuagues bucales con clorhexidina se han utilizado en muchos centros de trasplante como parte de "estándar de atención" durante muchos años. Sin embargo, se han observado resultados dispares con el uso de clorhexidina como agente antiséptico. En un estudio aleatorio de 100 pacientes (370) el uso de clorhexidina presentó una mejora de la higiene oral y la candidiasis oral, pero ninguna ventaja terapéutica distinta de la sobre el placebo en la reducción de la mucositis, dolor oral, o infección oral.

En un estudio realizado por Cheng y cols (371) en pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas, se observó una reducción de la mucositis en el grupo experimental al que se le aplicó un protocolo de cuidado oral y fue tratado con enjuagues clorhexidina y solución salina, frente al grupo control al que no se le aplicó protocolo oral. Cabe por tanto la duda de si la reducción obtenida en la incidencia de mucositis se debió a los colutorios empleados o al protocolo preventivo de cuidado oral. Posteriormente este mismo autor realizó otro estudio en una población similar (372), comparando el efecto del colutorio de clorhexidina y el de bencidamina, y en ambos grupos aplicó un protocolo de cuidado oral, obteniendo una disminución de las lesiones ulcerosas y de la severidad de la mucositis en el protocolo de clorhexidina.

Son varios los estudios que no han mostrado ningún impacto en la gravedad o la incidencia de la mucositis inducida por QT y RT. ( 136, 142, 150, 154, 225, 359, 373 - 376, 379). De hecho la última guía de práctica clínica de la Asociación

Multinacional de Cuidado Oral en pacientes con Cáncer junto con la Asociación Internacional de Oncología Oral, (Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)) no encontraron ninguna evidencia que apoye el uso de enjuague de clorhexidina en la gestión de la mucositis oral (99).

Sin embargo, en la literatura consultada también hemos encontrado estudios que muestran que el uso de la clorhexidina disminuye la mucositis inducida por QT (378 - 380).

Por tanto los resultados sobre su eficacia no han sido determinantes debido a diferencias en la enfermedad de base, régimen de quimioterapia, la población estudiada, incluso con el enjuague bucal en el protocolo de cuidado oral, la concentración de clorhexidina y la frecuencia de enjuague bucal. Como se ha descrito, actualmente no se dispone de agentes terapéuticos que hayan mostrado un impacto constante sobre la gravedad o la incidencia de mucositis. Muchos de los agentes probados incluyen enjuagues bucales antimicrobianos y desinfectantes tópicos, los cuales puede que no sean eficaces debido a las propiedades fisiológicas de la cavidad oral con una rápida rotación y replicación de flora microbiana.

En la actualidad, no existe ninguna directriz relacionado con la utilidad de enjuague bucal de clorhexidina para la prevención de la mucositis oral en adultos y niños tratados sometidos a a QT y/o TPH debido a que las evidencias no existen pruebas suficientes sobre su eficacia o a que los resultados son contradictorios.

A pesar de lo anteriormente comentado, la prescripción de clorhexidina podría ser beneficiosa en estos pacientes ya que es eficaz en el tratamiento de la gingivitis y control de la placa, dos enfermedades orales comunes en estos pacientes debido a su falta de higiene oral (99, 136, 138, 150, 263, 264, 352, 354, 362). Y si bien no se ha observado una afectación de las principales vías implicadas en la patogénesis de la mucositis, no se descarta su utilización como parte del cuidado oral básico, que a su vez, es considerado un pilar de la atención de apoyo en pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer (136, 150, 154, 373, 381).

**Tto. aplicado – Cultivos:** Sí se encontraron relaciones estadísticamente significativas o influencia del tratamiento administrado en el grupo I y los cultivos realizados a esos pacientes, tras realizar una correlación de Pearson, existiendo un

mayor porcentaje de pacientes con cultivos bajos de SM ( $<10^5$  ufc/ml saliva) en los días 0 ( $p=0,040$ ), y +7 ( $p=0,004$ ) en el grupo al que se le administró barniz cervitec, mientras que en el día +14 ( $p=0,026$ ), existía un mayor porcentaje de cultivos con SM altos en ese mismo grupo. En cuanto al tiempo y el tipo de tratamiento administrado, no se encontró relación estadísticamente significativa. El tratamiento administrado en el grupo II no reveló ninguna influencia en el recuento de SM ni de LB. Por tanto el efecto del barniz Cervitec, de producirse, no llegaría a los hipotéticos 2 – 3 meses que publicitan.

En un estudio realizado por Pitten y cols (225) en pacientes tratados con QT se observó que la clorhexidina reducía la carga microbiana aeróbica y anaeróbica de las membranas de la mucosa oral. No obstante el estudio realizado por Spijkervet (375) o Madam y cols (382) en pacientes diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello no observaron una modificación de la flora por el uso de enjuagues de clorhexidina o una disminución de la mucositis.

**Tto administrado – Analgesia:** En nuestro estudio no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la analgesia requerida por los pacientes y el tratamiento administrado. No obstante, en el estudio realizado por Bhatt y cols en pacientes sometidos a TPH, en el que se comparaba la instauración de un protocolo de cuidado oral que incluía enjuagues de clorhexidina frente a un grupo de pacientes tratados antes de la instauración de dicho protocolo, observaron en el grupo del nuevo protocolo una reducción de la analgesia requerida en un 20 %. La disminución en este estudio de los requerimientos analgésicos de los pacientes viene derivada de una disminución a su vez de la mucositis, lo cual tampoco se evidenció en nuestro estudio.

**Tto. administrado – Alimentación:** Entre el tto administrado y el tipo de alimentación que precisaban los pacientes del grupo II se encontraron las siguientes asociaciones ( $p=0,018$ ) tras realizar una prueba de  $\chi^2$  se halló una relación estadísticamente significativa en el día +7. Los pacientes a los que se le administró Placebo barniz- Colutorio Chx eran los que con menor frecuencia presentaban una alimentación normal ese día, dándose un mayor porcentaje de dieta blanda en estos



pacientes. Por otro lado, ese mismo día se observó que la alimentación líquida se daba con más frecuencia en pacientes tratados con barniz placebo y colutorio placebo. Es posible que por un efecto de alivio de la clorhexidina en colutorio frente al placebo.

### **VI.B.5.20 MUCOSITIS**

#### **Incidencia de la mucositis:**

En nuestro estudio la tasa de incidencia de la mucositis fue del 75,56%, sólo 11 pacientes (24,44%) presentaron grado 0 durante todo el periodo de aislamiento, independientemente de la escala utilizada.

En la actualidad no existe un consenso a la hora de prevenir y tratar la mucositis (153, 161), su incidencia o las escalas a utilizar.

Tras revisar la literatura, las tasas de incidencia de los distintos artículos valorados muestran cifras muy dispares, entre el 23 % y el 100%. Esta cifra tan baja de incidencia, del 23 % obtenida por Soga y cols. responde al grupo experimental de su estudio, al que se le aplicó un cuidado oral intensivo. Salvando este dato, las cifras que se pueden observar en la literatura oscilan entre el 40 – 100% de incidencia de la mucositis oral en TPH.

Si bien la tasa de incidencia obtenida en nuestro estudio se encuentra dentro de los rangos observados, la comparación de estos datos de incidencia entre sí debe realizarse con cautela, ya que cada estudio puede presentar variables distintas que podrían influir en la tasa de mucositis como el regimen de acondicionamiento (103), de la duración del mismo o la dosis empleada (383), de la escala utilizada para la valoración de la mucositis, el estado de salud oral previo, así como los protocolos llevados a cabo para prevenir y/o tratar la mucositis (143, 148, 362).

Por ejemplo, en el caso de los estudios que realizaron un protocolo de atención odontológica pre y/o durante el TPH (138, 148, 362), la incidencia en el grupo con atención odontológica previa y /o durante el TPH, la incidencia de mucositis es menor que el el grupo sin éste protocolo oral en un 30 a 40%. Yamagata

y cols (351) en concreto observaron que el protocolo oral podía disminuir la incidencia de la mucositis pero a penas tenía efecto en su severidad (Tabla 123).

AUTORES	MUESTRA	TTO	ESCALA	INCIDENCIA MUCOSITIS
Soga y cols. (362)	53	TPH alogénico	NCI	23% con cuidado oral intensivo 76% sin cuidado oral
Antunes y cols. (317)	38	TPH	OMS	42,10%
Melkos y cols (318)	58	TPH		43,10%
Yamagata y cols. (148)	48	TPH	OMS/NCI	90% (58,3% con tto. dental previo 91,6 % sin tto. dental previo)
Vagliano y cols. (143)	1841	TPH	OMS	60,7 % - 79,8%
Sabater y cols (14)	97	QT y/o TPH	OMS	60,8%
Spielberger y cols. (166)	212 (106 palifermin)	TPH autólogo	OMS	63%/98%
Jo y cols (384)	222	TPH	OMS	69,8%
Laheij y cols. (162)	49	TPH	OMS	70%
Bath y cols (138)	46	TPH	NCI	75 % con protocolo oral 100% sin protocolo
<b>López Castaño</b>	<b>45</b>	<b>TPH</b>	<b>OMS/NCI</b>	<b>75, 56%</b>
Sonis y cols (106)	164	QT (108) RT (56)	NCI	82% QT: 78% RT:64%
Ferreira y cols. (281)	64	TPH	OMS	93,2%
Bos-den y cols (14)	101	TPH	OMNI	96%
Hernández y cols (309)	72	TPH	OMS	96,87%
Wardley y cols (330)	429	TPH	OMS	99%
Barrach y cols (314)	65	TPH	OMS	100%

Tabla 123: Incidencia de mucositis oral según distintos autores.

La incidencia de la mucositis en nuestro estudio ha sido menor que la obtenida por la Dra. Hernández (309) ( 75,56 % vs 96,87%) en una población de TPH, en el mismo Hospital que nuestra muestra, con los mismos protocolos de tratamiento, pero en un estudio donde no se llevó a cabo ningún protocolo de prevención y/o tratamiento de la mucositis.

En el estudio realizado por Sabater y cols. (145) registraron una incidencia de mucositis del 60,8 %, pero en este estudio no realizaron distinción entre los pacientes que sólo recibían QT y los que además se sometieron a un TPH, lo que podría explicar la diferencia existente con la incidencia en nuestro estudio, cuya muestra fue sometida a TPH en su totalidad, y por tanto a un régimen de acondicionamiento más intenso.

### **Grado de mucositis:**

El grado de mucositis registrado en los pacientes de la muestra del Grupo II (n=45) durante la fase de aislamiento fue registrado mediante las dos escalas, anteriormente expuestas, observándose que los mismos valores para ambas escalas en todo el periodo de aislamiento excepto en el día +7 y + 14 (Tabla 124)

	D. -7	D. 0	D. +7		D. +14		D. +21
	OMS Y NCI	OMS Y NCI	OMS	NCI	OMS	NCI	OMS Y NCI
<b>Grado 0</b>	100,00%	60,00%	24,44%	24,44%	40,00%	40,00%	75,56%
<b>Grado 1</b>	0,00%	33,33%	26,67%	26,67%	24,44%	24,44%	17,78%
<b>Grado 2</b>	0,00%	6,67%	31,11%	35,56%	15,56%	20,00%	6,67%
<b>Grado 3</b>	0,00%	0,00%	11,11%	13,33%	8,89%	15,56%	0,00%
<b>Grado 4</b>	0,00%	0,00%	6,67%	0,00%	11,11%	0,00%	0,00%
<b>Total</b>	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 124. Porcentaje de pacientes según los grados de mucositis y para ambas escalas (OMS y NCI), durante el periodo de aislamiento.

Se puede observar que no hay diferencias entre ambas escalas en cuanto a los criterios incluyentes en los Grados 0, y 1 empezando a existir diferencias de criterios a la hora de clasificar el grado de mucositis en los Grados 2, 3 y 4, como podemos observar también en la Tabla 125.

La escala de valoración de la mucositis oral más utilizada en investigación es

la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), dicha escala combina el aspecto clínico de la mucosa con la capacidad de ingerir alimentos. No obstante a nivel clínico se utiliza más la escala que forma parte del manual “Common Toxicity Criteria for Adverse Events” del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. Esta clasificación enfatiza los síntomas del paciente, la capacidad de mantener la ingesta oral y la necesidad de terapias complementarias (333, 383). Su utilización es sencilla, aunque en ocasiones puede resultar complicada la distinción entre los grados 2 y 3 (385), es por ello que ha sufrido varias modificaciones.

	López Castaño		Sabater y cols. (145)	Wardley y cols. (330)	Coracin y cols. (319)	Vagliano y cols. (143)		
<b>N</b>	45		97	429	97	0 -18 años 262	19 -59 años 1231	60 – 74 años 348
<b>Población</b>	TPH		QT y/o TPH	TPH	TPH	TPH		
<b>Grados/Escala</b>	OMS	NCI	OMS	OMS	OMS	OMS		
<b>Grado 0</b>	24,44 %		39,2%	1%	9,3%	20,2%	27,3%	39,3%
<b>Grado 1</b>	22,23%		44,3%	11,57%	48,5%	34,7%	29,6%	32,5%
<b>Grado 2</b>	26,67%	31,11%	7,2%		25,8%	19,5%	18,7%	19%
<b>Grado 3</b>	11,11%	22,22%	6,2%	64,0%	8,2%	16,8%	14,8%	6%
<b>Grado 4</b>	15,55%	0%	3,1%	23,43%	8,2%	8,8%	9,6%	3,2%
<b>Incidencia Mucositis</b>	75,56%		60,8%	99%	90,70%	79,8%	72,7%	60,7%

Tabla 125. Grados de mucositis según distintos estudios en TPH.

Si bien la incidencia de nuestro estudio es similar a la obtenida por otros autores, a la hora de comparar los grados de mucositis que se han presentado en nuestra muestra, frente a otros estudios que utilizaron la misma escala, los datos obtenidos para mucositis grave (grado 3 y 4) son similares a los obtenidos por Vagliano para la muestra entre de sus pacientes hasta los 60 años, pero superior a los datos obtenidos por Sabater y cols, probablemente porque a todos sus pacientes no se les sometió a TPH, y por tanto el tratamiento utilizado fue de menor intensidad. Esto es debido al hecho de que la intensidad y la duración de la mielosupresión es dos o tres veces mayor en pacientes con hemopatías y los sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (319, 358), quienes llevaron a cabo un protocolo de tratamiento dental previo, y durante el TPH, así como la prescripción de antibióticos de amplio espectro, antifúngicos y antivirales de forma profiláctica. En cambio la incidencia de mucositis grave de nuestro estudio frente al de Wardley y cols es mucho menor, posiblemente porque en dicho estudio no se realizó ningún tipo de protocolo de cuidado oral ni medidas específicas a nivel local para la prevención o el tratamiento de la mucositis.

Con respecto a la escala de la NCI, en un estudio realizado por Bhatt y cols (138) en 46 pacientes sometidos a TPH, al igual que en nuestro estudio, ningún paciente presentó grado 4 según esta escala.

#### **Duración de la mucositis:**

Aunque existen numerosos estudios sobre la incidencia y la intensidad de la mucositis durante un TPH, no existen muchas referencias a su duración. En nuestro estudio se realizaba una valoración de la mucositis cada 7 días, desde una semana antes del TPH hasta 21 días después, y se registró la aparición de mucositis desde el día 0 hasta el +21 (Tabla 126).

Autor	Duración
<b>Filicko (333)</b>	Desde +2 hasta +18
<b>Gabriel (104)</b>	De +3 a +10
<b>Epstein (16)</b>	De +6 a + 18
<b>Sonis (129)</b>	De 0 a +14
<b>Pels (386)</b>	De +2 a +16
<b>Spielberg (166)</b>	De + 1 a +27
<b>Hernández (309)</b>	De +8 a +20

Tabla 126: Duración de la mucositis en TPH según diversos autores

Como ya hemos comentado anteriormente en la literatura revisada no existe un consenso en cuanto a la duración de la mucositis, si bien sí que hemos encontrado cierto acuerdo entre los autores en que el punto álgido de la misma tiene lugar entre los días +7 y +14, lo cual coincide con los datos de nuestro estudio.

Tras analizar las posibles correlaciones entre la mucositis y el resto de variables del estudio, obtuvimos los siguientes resultados:

**Mucositis – Cultivos:** Sí se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los grados de mucositis experimentados por los pacientes del grupo II, y registrados con ambas escalas y los cultivos de LB y SM realizados mediante un test de ANOVA:

Día -7:

Niveles bajos ( $<10^5$ ) en el cultivo de SM se relacionaba con Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 14 ( $p= 0,038$ ) y +21 ( $p<0,001$ )

Niveles altos ( $>10^5$ ) en el cultivo de SM se relacionaban con Grado 4 de mucositis según la escala de la OMS en el día + 14 ( $p= 0,038$ ) y Grado 1 para OMS y NCI en el día +21 ( $p<0,001$ ).

Los pacientes que comenzaban el trasplante con niveles bajos de SM eran los que en los últimos días de TPH tenían los niveles más bajos de mucositis y los que empezaban con niveles altos tenían grado 4 en día +14 y grado 1 en día +21 (en el +21 la mayoría de los apcientes presentan grado 0)

#### Día +7 :

Los pacientes con Grado 0 de mucositis según la escala de la OMS y NCI se relacionaba con niveles bajos ( $<10^5$ ) en el cultivo de SM en el día +14 del TPH ( $p=0,016$  y  $p= 0,039$ ).

Los pacientes con Grado 1 de mucositis según la escala de la OMS y NCI en el día + 7 del TPH y niveles altos ( $>10^5$ ) en el cultivo de SM en el día +14 del TPH ( $p=0,016$  y  $p= 0,039$ ).

Niveles bajos de mucositis se relacionaban con niveles bajos de SM una semana después, y grados altos de mucositis con niveles altos de SM una semana después.

La terapia citotóxica altera el equilibrio ecológico en la vía oral cavidad , al dañar las superficies no queratinizadas y reducir el número de neutrófilos (90) . El fallo de la función de la barrera mucosa puede permitir que algunos de los microbios residentes pueda iniciar algún proceso patógeno (90), sobreinfectando las lesiones ulcerosas de la mucositis.

**Mucositis – Alimentación:** Sí se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre los grados de mucositis y la alimentación proporcionada al paciente durante el TPH, y que se resumen en la Tabla X. Y se puede observar como los día +7 y +14 son los de mayor prevalencia de alimentacion parenteral, asociada a grado 2, 3 o 4.

Podemos observar un resumen de las relaciones anteriores en la Tabla 127.



	ORG	GRADO	ALIMENTACIÓN DÍA 0	ALIMENTACIÓN DÍA+ 7	ALIMENTACIÓN DÍA +14	ALIMENTACIÓN DÍA +21
MUCOSITIS DÍA 0	OMS	0	NORMAL	NORMAL		
		1	LÍQUIDA			
		2	BLANDA	PARENTERAL		
		3				
		4				
	NCI	0	NORMAL	NORMAL		
		1	LÍQUIDA			
		2	BLANDA	PARENTERAL		
		3				
		4				
MUCOSITIS DÍA + 7	OMS	0		NORMAL	NORMAL	
		1				
		2			LÍQUIDA	LÍQUIDA
		3		LÍQUIDA	PARENTERAL	PARENTERAL
		4		PARENTERAL	PARENTERAL	
	NCI	0		NORMAL	NORMAL	
		1				
		2		LÍQUIDA	LÍQUIDA	
		3		PARENTERAL	PARENTERAL	
		4				
MUCOSITIS DÍA 14	OMS	0		NORMAL	NORMAL	
		1		BLANDA	BLANDA	
		2			LÍQUIDA	
		3			PARENTERAL	
		4		PARENTERAL		
	NCI	0	NORMAL	NORMAL	NORMAL	
		1		BLANDA	BLANDA	
		2			LÍQUIDA	
		3	LÍQUIDA			
		4				
MUCOSITIS DÍA 21	OMS	0	NORMAL	NORMAL	NORMAL	
		1	BLANDA	LÍQUIDA	PARENTERAL	
		2		PARENTERAL	PARENTERAL	LÍQUIDA/ PARENTERAL
		3				
		4				
	NCI	0	NORMAL	NORMAL	NORMAL	
		1	BLANDA	LÍQUIDA	PARENTERAL	
		2		PARENTERAL	PARENTERAL	LÍQUIDA/ PARENTERAL
		3				
		4				

Tabla 127 : Asociaciones entre alimentación y mucositis en los pacientes del estudio.

**Mucositis – Analgesia:**

Sí se encontraron relaciones estadísticamente significativas, que se resumen en la Tabla 128, y en la que se puede observar por ejemplo que un grado 2 o 3 de mucositis se asocia con opiáceos y que el grado no requiere analgesia, lo que pondría de manifiesto que las necesidades analgésicas de los pacientes se encuentran ligadas a la aparición de mucositis (Tabla 128).

	ORG	CODIGO	ANALGESIA DÍA 0	ANALGESIA DÍA 7	ANALGESIA DÍA 14	ANALGESIA DÍA 21	
<b>MUCOSITIS DÍA 0</b>	OMS	0	SIN ANALGESIA	SIN ANALGESIA			
		1	PARACETAMOL AINES OPIACEOS	PARACETAMOL AINES			
		2		OPIACEOS			
		3					
		4					
	NCI	0	SIN ANALGESIA	SIN ANALGESIA			
		1	PARACETAMOL AINES OPIACEOS	PARACETAMOL AINES			
		2		OPIACEOS			
		3					
		4					
<b>MUCOSITIS DÍA 7</b>	OMS	0			SIN ANALGESIA		
		1					
		2					
		3			OPIACEOS		
		4					
	NCI	0		SIN ANALGESIA	SIN ANALGESIA		
		1					
		2				PARACETAMOL AINES	
		3		OPIACEOS	OPIACEOS	OPIACEOS	
		4					
<b>MUCOSITIS DÍA 14</b>	OMS	0			SIN ANALGESIA		
		1					
		2			PARACETAMOL AINES		
		3					
		4			OPIACEOS		
	NCI	0			SIN ANALGESIA		
		1					
		2					
		3			OPIACEOS		
		4					
<b>MUCOSITIS DÍA 21</b>	OMS	0		SIN ANALGESIA	SIN ANALGESIA	SIN ANALGESIA	
		1		PARACETAMOL AINES			
		2	PARACETAMOL AINES	OPIACEOS	OPIACEOS	PARACETAMOL AINES	
		3					
		4					
	NCI	0			SIN ANALGESIA	SIN ANALGESIA	SIN ANALGESIA
		1			PARACETAMOL AINES		
		2	PARACETAMOL AINES	OPIACEOS	OPIACEOS	PARACETAMOL AINES	
		3					
		4					

Tabla 128: Resumen de las asociaciones entre mucositis analgesia.

En el estudio realizado por Jo y cols. ( 384) se encontró que la severidad de la mucositis oral para aumentar los días de hospitalización, días de administración de TPN, día de la utilización de antibióticos y el número y la dosis de analgésicos. Esto también ha sido constatado en nuestro estudio ya que así como el grado 0 se asocia a la no necesidad de analgesia, el grado 1 se suele asociar a AINES y paracetamol, y a partir del grado 2 a opiáceos.

**Mucositis – Neutrófilos:** El recuento de leucocitos, principalmente neutrófilos predispone a que cualquier agresión sobre las células epiteliales facilite el desarrollo de la ulceración por acción microbiana con subsecuente exacerbación del proceso inflamatorio y un eminente riesgo de diseminación. Los pacientes neutropénicos con mucositis tienen cuatro veces más riesgo de sepsis en comparación con los pacientes sin mucositis (143). Y se cree que la etapa de cicatrización de la mucositis puede estar asociada con la normalización en el número de leucocitos circulantes y su posterior control de la microbiota oral. (386, 387), presentando la mucositis y el recuento de neutrófilos una relación inversa según varios autores( 98, 155, 388). En nuestro estudio no se observó ninguna relación estadísticamente significativa (ANOVA,  $p > 0,05$ ) entre el recuento de neutrófilos y la mucositis. Pero sí hemos observado una evolución similar en el tiempo, y coincide en el tiempo, a partir de la tercera semana la recuperación neutropénica con la resolución de la mucositis. Aunque la estadística no es concluyente con este hallazgo.

**Mucositis – Dolor:** Sí se encontraron relaciones estadísticamente significativas:

La mucositis según la escala de la OMS del **día -7** no influye en el dolor de los pacientes.

La mucositis según la escala de la OMS del **día 0** influye en el dolor que los pacientes experimentaban en la tercera semana de aislamiento (semana de +7 a +14), de modo que la media de dolor era mayor en los pacientes con grado 2 de mucositis que los que presentaban grado 0. (DMS y Bonferroni  $p < 0,05$ )

La mucositis según la escala de la OMS del **día +7** influye en el dolor que los pacientes experimentaban en la tercera semana de aislamiento (semana de +7 a +14), de modo que la media de dolor era mayor en los pacientes con grado 4, 3 o 2 de mucositis que los que presentaban grado 0 o 1. (DMS y Bonferroni  $p < 0,05$ )

La mucositis según la escala de la OMS del **día +14** en el dolor que los pacientes experimentaban en la tercera semana de aislamiento (semana de +7 a +14),. En la 2ª semana ( día 0 a día +7) la media de dolor de los pacientes con grado 4 era mayor que la de los pacientes con grado 2, 1 o 0; la media de dolor de los pacientes con grado 3 mayor que la de los pacientes con grado 1 y 0 de mucositis; y la de los pacientes con grado 2 de mucositis mayor que la de los pacientes con grado 1 y 0. En la 3ª semana (día +7 a +14) la media de dolor de los pacientes con grado 4 y 3 era mayor que la de los pacientes con grado 1, y la de los pacientes de grado 4, 3, 2 y 1 mayor que a de los pacientes con grado 0. Es decir, que los pacientes que no experimentaban mucositis o no tenían dolor o éste era menor que el de los pacientes con algún grado de mucositis, y que aquellos con mucositis severa, grado 4 y 3, presentaban más dolor que los pacientes con un grado 1. El dolor experimentado por los pacientes con grado 2 no presentaba diferencias estadísticas con el dolor experimentado por los pacientes con un grado 1.

La mucositis según la escala de la OMS del **día +21** se asocia con el dolor de los pacientes de la segunda semana, tercera y cuarta semana. Al final del periodo de aislamiento, el grado de mucositis experimentado por los pacientes estaba relacionado con el dolor sufrido durante todas las semanas de aislamiento. De la misma forma, los pacientes con mucositis (grado 1 o 2) presentaban más dolor que los pacientes sin mucositis (grado 0). Lo que evidencia que el dolor que experimentan los pacientes durante el TPH en la boca está relacionado con la mucositis y que tratando ésta disminuiríamos el dolor sufrido.

Se puede observar que existe una asociación entre los grados de mucositis y el dolor experimentado por los pacientes que comienza tras el TPH y que tanto la mucositis como el dolor presentaban una mayor severidad o gravedad en la segunda y tercera semana del tratamiento.

### **VI.B.5.21 CULTIVOS**

La ruptura de la barrera mucosa proporciona una entrada para la invasión de bacterias endógenos (107, 132). En nuestro estudio realizamos cultivos de SM y LB durante el periodo de aislamiento en los dos grupos de la muestra, observando un

mayor predominio de los cultivos  $>$  de  $10^5$  unidades formadoras de colonias en los cultivos de lactobacilos frente a los de estreptococos, siendo mayor el dato en ambos cultivos en el día +21 seguido del día +7 ( esto ocurre si nos fijamos en los porcentajes ya que si observamos el número de pacientes en el día -7 y +21 existe la misma cantidad de pacientes con cultivos altos, pero muchos menos con cultivos bajos, hay pacientes a los que se les daba el alta días antes y por eso no todos tienen el cultivo +21)

En el grupo I los porcentajes más altos se obtienen en el día +7 para ambas bacterias, y tanto en LB como en SM se produce un aumento de los cultivos  $>10^5$  ufc/ml saliva en los días 0 y +7 para volver a bajar conforme nos alejamos de la fecha de realización del trasplante (+14 y +21), esto coincide con la fase de mayor depresión inmunitaria. Siendo, como ya hemos mencionado, los días +7 y + 14 el periodo de aislamiento en el que la mucositis más predomina.

Los resultados obtenidos en los cultivos del grupo II para el SM son menores que los obtenidos en el grupo I, y se produce un incremento en el porcentaje de cultivos registrados con más de  $10^5$  ufc/ml de saliva a lo largo del periodo de aislamiento, también se observa este incremento en los LB, siendo en ambos casos el día +21 cuando se registra un mayor recuento de bacterias. Una explicación posible es que el efecto de arrastre del enjuague (mecánico) sobre la placa o biofilm oral predomina la acción del compuesto (químico /farmacológico).

Por tanto, como ya hemos comentado, el colutorio de clorhexidina en nuestro estudio se mostró menos eficaz que el barniz Cervitec en la reducción de la carga microbiana durante el periodo de aislamiento en los pacientes sometidos a TPH

Mientras que las bacterias que pertenecen al género *Lactobacillus* son bien conocidos por contribuir a la caries dental profunda en la cavidad oral, sus características anaerobias facultativas y tolerancia a condiciones oxidativas pueden también tener en cuenta el crecimiento en las lesiones de tejidos de las mucosas. En general, el aumento de estos potenciales patógenos en las úlceras de la mucosa podría ser el efecto de las úlceras que representan un nicho diferente en el que los patógenos virulentos pueden competir con éxito con las bacterias residentes, además del efecto de la terapia antimicrobiana empírica administrada (389).

No existe un patrón claro o asociación entre la mucositis y la microflora oral tras la revisión de la literatura. Sin embargo, es difícil comparar los estudios ya que

difieren en las poblaciones estudiadas, los regímenes quimioterapéuticos administrados, los métodos de muestreo y análisis de muestras, los microorganismos estudiados, los momentos de la recogida de datos, así como las escalas de valoración de la mucositis. Por lo tanto, es difícil comparar nuestros resultados con los de otros estudios. Por otra parte, las bacterias que hemos estudiado han sido descritas anteriormente en relación con la mucositis

Como ya hemos comentado anteriormente, con el fin de minimizar las consecuencias de la mucositis en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia, son varios los estudios que implican o incluyen la variable de la higiene oral en el protocolo o las medidas a adoptar por los pacientes durante el tratamiento antineoplásico (110, 148, 154, 308, 318, 354, 359, 387, 390 – 395). El principal objetivo de estos programas es reducir la actividad metabólica de la microflora oral y para prevenir o reducir las molestias asociadas con mucositis oral, y otras consecuencias del tratamientos del cáncer que pueden influir en la curación del paciente. No obstante, en nuestro estudio, la clorhexidina no se ha mostrado todo lo eficaz que nos gustaría en la disminución de la carga microbiana de nuestros pacientes, por lo que dicha reducción tal vez debería ir enfocada en múltiples áreas antes y durante el TPH. En la práctica, la forma aceptable de tratamiento en la mucositis oral es la eliminación profiláctica de los problemas dentales y periodontales antes del comienzo de la terapia del cáncer, la atención sistemática en higiene oral y el alivio del dolor. Van der Rijt y van Zuijlen (396) sugieren que, dado el bajo costo y la simplicidad de la rutina de higiene bucal, los protocolos de higiene oral debe ser la intervención estándar, con los tratamientos específicos a ser desarrollados. De hecho, como el papel de la microbiota oral en la patogénesis de la mucositis adquiere relevancia, también lo hace el concepto de optimizar la higiene oral en el tratamiento de la mucositis, con el fin de disminuir la carga microbiana. (396)

En los últimos años se ha avanzado en la predicción individualizada del riesgo genético de desarrollar MO tras un TPH autólogo, Sonis y cols. recientemente han identificado un nucleótido polimórfico simple a partir del ADN procedente de la saliva (Sonis\_2013). Pero que aún, en nuestro estudio, por haberse realizado antes, no ha podido ser evaluado. Además, los estudios que evalúan el papel de la microflora oral en el mantenimiento de la homeostasis oral frente a un

empeoramiento de la mucositis son prometedores (389). En el estudio realizado por Ye y cols (389), en el momento del diagnóstico de la enfermedad (es decir, antes de la quimioterapia) de los pacientes que posteriormente desarrollaron mucositis mostraron una mayor diversidad microbiana ( $p < 0,005$ ) y una variabilidad interindividual mayor ( $p < 0,001$ ) en comparación con aquellos que no desarrollaron mucositis. Además la microflora oral sufría mayor modificación por la QT en los pacientes que posteriormente desarrollaban mucositis. Estos hallazgos pueden resultar importantes a nivel clínico en el desarrollo de mejores estrategias para la gestión preventiva individualizada de la mucositis

**Cultivos – Alimentación:** Se observó una relación entre cultivos altos de SM en el día -7 y los pacientes que precisaron alimentación blanda en el día 0 (chi – cuadrado de Pearson ,  $p = 0,0489$ ).

**Cultivos - Analgesia:** El estudio de la relación entre los cultivos del grupo II y el tipo de **analgesia** que precisaron los paciente reflejaron una asociación directa, tras analizar los residuos observamos que:

Día -7:

SM  $> 10^5$  ufc/ml saliva se asoció con tratamiento anlgésico mediante AINES y/o paracetamol ( $p < 0,001$ ).

LB  $> 10^5$  ufc/ml saliva se asoció con la no necesidad de tratamiento analgésico (chi – cuadrado,  $p = 0,045$ ).

LB  $< 10^5$  ufc/ml saliva se asoció con tratamiento anlgésico mediante opiáceos.

Día + 7(chi – cuadrado,  $p = 0,045$ ).

Día +7:

LB  $> 10^5$  ufc/ml saliva se asoció con tratamiento anlgésico mediante AINES y/o paracetamol (chi – cuadrado,  $p = 0,044$ ).

O también se puede expresar así:

Grado 0 de analgesia día +21 se asoció con LB  $> 10^5$  ufc/ml saliva en día -7.

Grado 1 de analgesia en día + 14 se asoció con LB  $> 10^5$  ufc/ml saliva en día +7.

Grado 1 de analgesia en día +21 se asoció con SM  $> 10^5$  ufc/ml saliva en día -7.

Grado 2 de analgesia en día +21 con LB  $< 10^5$  ufc/ml saliva en día -7.



Por tanto los pacientes que al inicio del aislamiento presentaron niveles más bajos de LB, al final del periodo de aislamiento.

**Cultivos – Neutrófilos:** Tras realizar una prueba T de Student también se obtuvieron relaciones estadísticamente significativas entre el recuento de **neutrófilos** y los cultivos en el grupo II (Tabla X):

- Cultivo SM Día 0 – Neutrófilos D + 7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos en el día 0 que presentaban niveles de  $SM < 10^5$ .
- Cultivos LB D +7 – Neutrófilos D 0: La media del número de neutrófilos en el día 0 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de  $LB < 10^5$ .
- Cultivos SM D +7 – Neutrófilos D +7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de  $SM > 10^5$ .
- Cultivos SM D +14 – Neutrófilos D +7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de  $SM > 10^5$ .
- Cultivos SM D+21 Neutrófilos +7: La media del número de neutrófilos en el día +7 era mayor en los pacientes con cultivos que presentaban niveles de  $SM > 10^5$ .
- El día 0, máxima inmunosupresión, se asocia con niveles bajos de neutrófilos que, aunque pocos, controlan a los LB.
- En el día +7 comienzan a aumentar los neutrófilos, los SM comienzan a prolierar a pesar de la subida de los neutrófilos, es posible que sea debido a que la higiene dental es más defectuosa o asente, debido a que éste es el periodo de máximo dolor.

### VI.B.5.22 ALIMENTACIÓN

El deterioro del estado nutricional de los pacientes sometidos a TPH, es uno de los factores de riesgo para la infección oral, debido, en parte, al deterioro de las defensas específicas y no específicas (397).

Todos los pacientes de la muestra presentaban una alimentación normal una semana antes del trasplante, el día del trasplante 28 pacientes (62,22%) seguían presentando dicha alimentación normal, pero 10 pacientes de la muestra (22,22%) requerían una alimentación blanda y 7 pacientes (15,56%) líquida. Una semana después del trasplante es cuando se observa un incremento en el número de pacientes que precisan de nutrición parenteral (17,78%), y se va restableciendo la normalidad conforme avanzan los días y en el día +21, 37 pacientes vuelven a tener una alimentación normal (82,22%), 7 aún precisan de una dieta líquida (15,56%) y sólo un paciente es mantenido con nutrición parenteral (2,22%). El incremento de la nutrición parenteral coincide en el tiempo con el periodo álgido de la mucositis, así como con la etapa de máximo dolor. También se observó tras el análisis de los datos que la alimentación del día 0 se relacionaba con la del día +7 y +14, y éstos a su vez con la alimentación del día +21. Lo que podría estar indicando que el cambio de alimentación se debe a una causa que evoluciona durante el periodo del TPH, como podría ser la mucositis.

Las úlceras a nivel oral por la mucositis pueden afectar a la alimentación del paciente. En un estudio realizado por Bellm y cols. (159) en 38 pacientes, tras recibir quimioterapia ablativa como parte del tratamiento del TPH, y de los cuales 28 pacientes recibieron trasplante autólogo y 10 recibieron trasplante alogénico. Algunos pacientes refirieron que dichas úlceras hacen que sea difícil o imposible comer (n = 23), tragar (n = 21), beber (n = 17), y / o hablar (n = 8). En un estudio realizado por Coracin et al en 97 pacientes sometidos se apreció una alimentación más deteriorada en los pacientes de trasplante alogénico frente al trasplante autólogo con una diferencia estadísticamente significativa (319), pero nosotros no hemos obtenido ninguna asociación entre el tipo de trasplante y el tipo de alimentación requerida por el paciente.

**Alimentación – Dolor:**

Elad y cols. creen que el control del dolor por sí sola es insuficiente para permitir la función oral durante el período de tiempo en situación de riesgo para la mucositis oral (99).

En el **día -7** no se encontró ningún tipo de influencia entre el dolor y la alimentación

La alimentación del **día 0** se encuentra influenciada por el dolor máximo de los pacientes en la 2ª semana de aislamiento (DMS  $p= 0,006$ , Bonferroni  $p = 0,018$ ) de modo que la media de dolor en ese día era mayor en los pacientes que se alimentaban con dieta líquida en el día 0 que la de los pacientes que se alimentaban con dieta normal.

La alimentación del **día +7** se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la 1ª semana, de modo que la media de dolor de los pacientes con alimentación parenteral era mayor que la de los pacientes con alimentación normal (DMS  $p= 0,009$ , Bonferroni  $p>0,005$ ), blanda (DMS  $p= 0,012$ , Bonferroni  $p>0,05$ ) o líquida (DMS  $p= 0,007$ , Bonferroni  $p>0,05$ ), y también con el dolor durante la 2ª semana de modo que la media de dolor de los pacientes con alimentación parenteral era mayor que la de los pacientes con alimentación normal (DMS  $p= 0,000$ , Bonferroni  $p=0,001$ ), blanda (DMS  $p= 0,001$ , Bonferroni  $p=0,003$ ). También era mayor la media de los pacientes con alimentación líquida que la de los pacientes con alimentación normal (no confirmado por Bonferroni) (DMS  $p= 0,029$ , Bonferroni  $p>0,05$ ). En la tercera semana la media de dolor de los pacientes con alimentación parenteral era mayor que la de los pacientes con alimentación normal (no confirmado por Bonferroni) (DMS  $p= 0,009$ , Bonferroni  $p>0,005$ ).

La alimentación en el **día +14** se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la 2ª, 3ª y 4ª semana (Welch y Brown-Forsythe significativos)

La alimentación del **día +21** se encuentra influenciada por el dolor presentado por los pacientes durante la segunda semana.

Al igual que ocurría entre a mucositis y el dolor, la asociación entre la alimentación y el dolor se produce a partir del día 0 del TPH. También podemos observar como el día + 7, los pacientes con alimentación parenteral o líquida presentaban más dolor, lo que se explicaría puesto que la causa del dolor es el

malestar de la cavidad oral y la ingesta de alimentos sólidos, y que el dolor experimentado por los pacientes va a condicionar su alimentación semanas más tarde, seguramente hasta que se resuelva la mucositis, que es la posible causa.

### VI.B.5.23 ANALGESIA

En nuestro estudio en el Día -7 sólo un paciente (2,22%) requirió tratamiento analgésico, pero no precisó opiáceos. El día del trasplante el número de pacientes que requieren analgesia es de 13 (28,88%), de los cuales 2 precisaron tratamiento con opiáceos (4,44%). Siete días después del trasplante, es cuando se registra un mayor número de pacientes tratados mediante opiáceos, el 37, 78% de los pacientes de la muestra. Una semana después, ésta cifra disminuye (33,33%) aumentando el número de pacientes tratados mediante paracetamol o AINES (24,44). En el Día +21 disminuye el número de pacientes que requieren analgesia, con 3 pacientes tratados con paracetamol o AINES (6,67%), y 4 pacientes (8,89%) con opiáceos. Un elevado porcentaje de pacientes (84,44%) no precisa tratamiento analgésico al final del periodo de aislamiento. Por tanto los mayores requerimientos de analgesia se producen en el día +7 y +14, coincidiendo con el periodo de máxima aparición de la mucositis.

Salvador y cols. (395), realizaron un estudio en 26 pacientes sometidos a TPH, para comprobar el uso de la crioterapia como tratamiento de la mucositis junto con un protocolo oral, frente a un grupo control con sólo el protocolo de cuidado oral. Sólo 13 precisaron analgesia, en cambio, en el nuestro de los 45 pacientes evaluados 31 precisaron analgesia durante el periodo de aislamiento, siendo 14 los pacientes a los que no se les suministró analgesia.

#### **Analgesia – Dolor:**

La analgesia del **día** – 7 se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la 1ª semana

La analgesia del **día 0** se relaciona con el dolor de los pacientes durante la 1ª semana de modo que la media de dolor de los pacientes tratados con opiáceos era mayor que la de los pacientes que no precisaban analgesia (DMS  $p=0,007$ , Bonferroni  $p=0,021$ ).

En el **día +7** no se encontró ningún tipo de influencia entre el dolor y analgesia. Es probable que el efecto analgésico, que en este día era en su mayoría mediante opiáceos, fuera suficiente para disminuir los síntomas de dolor equiparando a todos los pacientes.

La analgesia del **día+ +14** se encuentra influenciada por el dolor de la 2ª semana (día 0 a día +7) puesto que la analgesia se administra tras la manifestación al médico por parte del paciente, los pacientes tratados en el día +14 con opiáceos habían experimentado más dolor durante la segunda semana que los pacientes que en el día +14 o bien no presentaban dolor, o bien eran tratados con AINES o paracetamol. A su vez, los pacientes tratados con AINES en el día +14 habían experimentado durante la semana anterior más dolor que los pacientes que no precisaban analgesia.

Dolor pacientes sin analgesia < Dolor pacientes tratados con AINES y/o paracetamol < Dolor pacientes tratados con opioides.

A pesar de la administración de fármacos, los pacientes seguían presentando dolor, aún en tratamiento con opioides, que los pacientes a los que no se les administró analgesia.

La analgesia del **día +21** se encuentra influenciada por el dolor de los pacientes durante la segunda semana, de modo que los pacientes que en el día +14 eran tratados con opioides, en el día +21 seguían presentando más dolor que el resto de los pacientes, independientemente del tratamiento analgésico administrado ese día.

### **VI.B.5.24 DOLOR**

La información por parte de los paciente sobre su experiencia del dolor, es el primer paso para reaizar la evaluación del mismo (270). En nuestro estudio hemos utilizado un cuestionario con una EAV, y si bien es cierto que la escala de calificación numérica (ENV), con números del 0 al 10 ("sin dolor" a "peor dolor imaginable") es más práctica que una EAV, más fácil de entender para la mayoría de la gente, las escalas ENV y las EAV han demostrado dar valores casi idénticos en el mismo paciente en diferentes momentos. En un estudio realizado por Brevick y cols.

observaron además que las escalas verbales pueden subestimar el dolor intenso del paciente frente a EAV que da una información más objetiva (398).

En el estudio realizado por Collins en 1997 (266) en la Universidad de Oxford, sobre el uso de la escala analógica visual comparada con una escala de cuatro puntos categóricos de dolor (ninguno, leve moderado y severo) en 1080 pacientes y observaron que si un paciente registraba una puntuación en la EAV por encima de 30 mm, en una escala categórica habría registrado al menos un dolor moderado.

En nuestro estudio, en cuanto a la evolución del dolor se observó que en la primera semana, coincidiendo con la administración de la quimioterapia, los pacientes apenas presentaban dolor, alcanzando éste su punto álgido entre los días +6 y +14, con incrementos de dolor de 1 o 1,5 puntos, para posteriormente disminuir y en la última semana; la mayoría de los pacientes no presentaban dolor coincidiendo con la recuperación de la mucositis. La mayoría de los pacientes presentaron una evolución del dolor en el tiempo similar a la evolución de la mucositis, datos que coinciden con los obtenidos por Cella y cols. (151), aunque en su estudio el punto álgido del dolor, comienza en la tercera semana, y se resuelven a la vez.

Si valoramos el momento del día que mayor dolor era registrado por los pacientes, observamos que se daba con mayor frecuencia tras la comida, lo que podría explicarse por el efecto traumático de la misma sobre la mucosa oral ulcerada.

La prevalencia del dolor es del 59% en los pacientes durante el tratamiento antineoplásico. Si nos centramos en las neoplasias hematológicas dicha prevalencia se situaría en el 67,3% durante el tratamiento (399), en nuestro estudio presentaron dolor el 88,89% de los pacientes de la muestra, dato que coincide con los de otros autores consultados (14, 145, 271), quienes afirman que en fases avanzadas de la enfermedad puede llegar a ser del 70 -90%.

En 2007 se llevó a cabo el Estudio Mucodol (400), en el que se estudió la incidencia de mucositis oral, así como el tratamiento administrado y el control del dolor en pacientes atendidos en consulta de radioterapia. Fue un estudio multicéntrico en el que participaron 55 centros hospitalarios de todo el territorio nacional. Los resultados del estudio documentan que el 96,1% de los pacientes con mucositis oral de grado 3 y 4 sufrían dolor. En nuestro caso esta cifra era del 100%. El 94,3% de los pacientes del estudio con mucositis oral de grado 3 y grado 4 tomaba

analgésicos, en nuestro estudio era el 93,75 % siendo en el 70,2% de los pacientes de la muestra con grado 3 y 4 los que precisaron tratamientos opioides, y en nuestro caso el 87, 5%. El 83,2% de los pacientes presentaban, en la visita final, ausencia de dolor o dolor leve, muy similar a la de nuestro estudio, en el que la ausencia de dolor, o dolor leve afectaba al 82,22 % de la muestra al finalizar el periodo de aislamiento. Por tanto podemos observar un mejor control del dolor o una menor incidencia del mismo en nuestro estudio, a pesar de que el estudio de la Dra Mañas estaba realizado en pacientes sometidos a RT, y el nuestro en pacientes sometidos TPH, a los que en un principio, se les debe suponer una mayor repercusión de la mucositis por los regimenes más severos. Además la escala utilizada en este estudio no se corresponde con ninguna de las empleadas en el nuestro, ya que emplearon la escala del Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC), que establece también la existencia de 5 grados de mucositis.

#### **VI.B.5.25 NEUTROPENIA**

En nuestro estudio se registró el número de neutrófilos de los pacientes en el grupo II del estudio durante el periodo de aislamiento (Día -7 a +21). Al inicio del periodo de aislamiento, de los 45 pacientes registrados 28 (62,22%) pacientes presentaban un recuento de neutrófilos normal; 7 (15,56%) presentaban neutropenia leve (1001 – 1500 células/mm<sup>3</sup>); 8 pacientes (17,78%) presentaban neutropenia moderada (500 - 1000 células/mm<sup>3</sup>) y sólo 2 pacientes (4,44%) comenzaban el periodo de aislamiento con neutropenia severa (< 500 células/mm<sup>3</sup>). Conforme avanzan los días se reduce el número de pacientes con un recuento normal a favor de la neutropenia, siendo en el Día +7 cuando nos encontramos que 40 pacientes (88,89%) cursan con neutropenia severa, 4 con neutropenia moderada (8,89%) y sólo un paciente presenta un recuento de neutrófilos dentro de los límites normales (2,22%). A partir de este momento el número de neutrófilos va aumentando y al final del aislamiento, en el Día + 21 sólo se registra un paciente con neutropenia severa (2,22%), 7 pacientes (15,56%) con neutropenia moderada, 19 pacientes (42,22%) con neutropenia leve y 18 (40%) con un recuento normal.

Se estudió la relación del recuento de neutrófilos en los distintos días del aislamiento entre sí, obteniéndose que el número de neutrófilos la semana anterior afectaba al número de neutrófilos de la semana siguiente, excepto en el caso del día +7, en este caso el recuento de neutrófilos afectaba al recuento de las dos semanas siguientes (+14 y +21):

- Neutrófilos -7 Neutrófilos O:  $p= 0,027$ . A mayor número de neutrófilos en D -7, mayor número de neutrófilos en DO
- Neutrófilos +7 – Neutrófilos +14 y +21: A mayor número de neutrófilos en +7 mayor número de neutrófilos en +14 y +21  $p= 0,003$  y  $p= 0,001$  respectivamente
- Neutrófilos +14 – Neutrófilos +21: A mayor número de neutrófilos en +14, mayor número de neutrófilos en +21  $p>0,001$



## VII. CONCLUSIONES

---

## VII. CONCLUSIONES

- La salud oral previa influye en la microflora oral durante el TPH, pero no influye directamente en otras variables como la mucositis, la alimentación, o la analgesia.
- La clorhexidina no se ha mostrado efectiva para prevenir y/o tratar la mucositis.
- Existe una asociación inversa entre la edad del paciente, la microflora oral y la mucositis.
- El elevado índice de placa ha demostrado, la poca importancia que le dan al cuidado e higiene de la cavidad oral este tipo de pacientes, quizás más preocupados por su patología sistémica.
- Existe una asociación directa entre la mucositis, la alimentación del paciente, la analgesia suministrada y el dolor experimentado durante el periodo de aislamiento.
- Los pacientes que al inicio del TPH presentaban niveles altos de SM, requerían analgesia más fuerte al final del periodo de tratamiento, por lo que un control de la microflora oral previa y durante el TPH puede influir en la analgesia requerida por el paciente.
- Es muy importante unificar criterios en cuanto a la utilización de un único sistema de clasificación de gravedad de la mucositis, se recomienda el uso de la escala desarrollada por la OMS (grados 0-4) ya que su uso es más sencillo y se encuentra más extendido y generalizado.
- Se debe incorporar una herramienta con la cual se mida la intensidad del dolor y de esta forma los efectos del protocolo en la disminución o alivio de este síntoma. No recomendamos el uso preventivo de analgesia sino un tratamiento individualizado, basado en la escalera analgésica de la OMS, ya que hemos comprobado que en ausencia de mucositis, la mayoría de los pacientes no requirieron tratamiento analgésico.
- Como última y resumen de las anteriores, proponemos un protocolo multidisciplinar, que debe integrarse y comunicarse con eficacia y que incluya oncólogos, nutricionistas y dentistas con el fin de garantizar el

cuidado oral previo, durante y tras el TPH, lo cual puede presentar mejores resultados en cuanto a la prevención y el tratamiento de la mucositis oral, así como otras posibles complicaciones derivadas del tratamiento antineoplásico, mejorando la calidad de vida de los pacientes, su función oral y disminuyendo la analgesia requerida por los mismos.

## VIII. ANEXOS

---

**VIII. ANEXOS****VIII.A HISTORIA CLÍNICA.****HISTORIA CLINICA**

Nº Historia: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**DATOS DE FILIACION**

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_

**HISTORIA MEDICA**

Tipo de neoplasia hematológica:

Tto. Recibido: QT  RT Tipo de trasplante: Autólogo  Alogénico  Mini-alogénico Fuente de progenitores hematopoyéticos: SP  MO  CU Supervivencia al trasplante: SI  NO 

Medicación actual:

Otras patologías:

**HISTORIA ODONTOLÓGICA:****MUCOSA ORAL:**

Descripción:

Localización:

Tiempo de evolución:

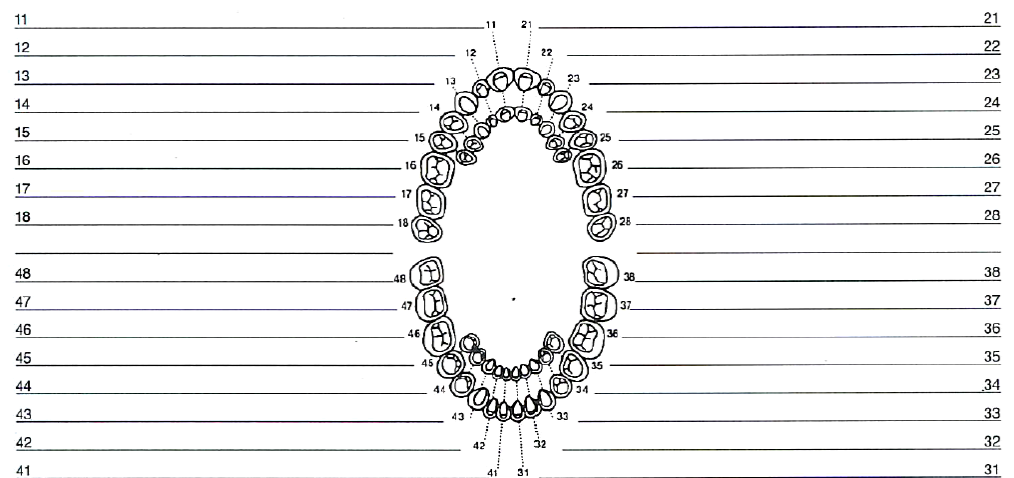
Fotografías:

**PRUEBAS SALIVALES:**

TSG I = mm.

TSG II= mm.

pH:

**ODONTOGRAMA.**

INDICES DE CARIES:

AUSENCIAS:

OBTURACIONES

CAO:

CAOS:

CAOM:

INDICE DE RESTAURACION (IR):

PRÓTESIS y/o ORTODONCIA:

**SITUACION PERIODONTAL:**

Índice placa: \_\_\_\_\_%

C.P.I.T.N:

16-17	11	26-27
46-47	31	36-37

0= SANO

1=HEMORRAGIA

2= CALCULO

3= BOLSA DE 3.5-5.5mm

4= BOLSA &gt; DE 6mm

X= SEXTANTE EXCLUÍDO.

ORTO SI  NO 

EXAMENES COMPLEMENTARIOS:

OTRAS AFECCIONES EXTRAORALES:

HÁBITOS:

**Necesidades de Tratamiento por diente:**

11	11	21	21
12	12	22	22
13	13	23	23
14	14	24	24
15	15	25	25
16	16	26	26
17	17	27	27
18	18	28	28
48	48	38	38
47	47	37	37
46	46	36	36
45	45	35	35
44	44	34	34
43	43	33	33
42	42	32	32
41	41	31	31

### VIII.B CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio.....

Yo D/Dª..... en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente declaro que he sido debidamente informado/a de que el objetivo del presente estudio es valorar los posibles efectos beneficiosos de un antiséptico bucal (clorhexidina) en la sintomatología dolorosa y calidad de vida, durante la estancia en la cámara de aislamiento, de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyético.

Estoy satisfecho/a con la información que se me ha proporcionado por parte de..... he podido hacer preguntas sobre el estudio y aclarar mis dudas, y he recibido la suficiente información sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria y puedo dejar de participar en este estudio cuando desee, sin tener que dar ningún tipo de explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Se me ha explicado que la información recolectada a través de este estudio permanecerá completamente confidencial y será reportada de modo que no se pueda identificar a los participantes. (Se le asignará un número o pseudónimo para asegurar que su participación sea anónima).

Por todo ello, presto brevemente mi conformidad para participar en dicho estudio.

Murcia, a..... de..... de 20.....

Firma del paciente: ~~~~~~DN

\_\_\_\_\_

(Solo en caso de denegar la autorización del consentimiento)

Yo D/Dª.....

no doy la autorización para la realización del estudio.....

..... o revoco el consentimiento previo, si lo hubiese otorgado.

Murcia, a..... de..... de 20.....



## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. . En: Harrison Principios de Medicina interna. 17 Ed. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J Eds. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2008: pp. 498-513
2. Lizón Giner J. Evolución de la oncología médica desde sus inicios. Marco actual.. En: Sociedad Española de Oncología Médica. Primer libro blanco de la Oncología Médica en España. Madrid: Dispublic, S.L.; 2006; p. 18
3. Cornett PA, Dea TO. Cancer. En McPheeS J, Papadaki sMA, eds. Current Medical Diagnosis and Treatment. 48th ed. New York, NY: McGraw-Hill/Lange, 2010. Cap. 39. Pág.469-562
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El cáncer en España.com. Disponible en <http://www.seom.org>. 2010
5. Aguilar J.L., Guanyabens C., Romero P., Pelàez R., Fernández S., Mata J. et al . Dolor en hematología clínica. Rev. Soc. Esp. Dolor [revista en la Internet]. 2010 Feb [citado 2011 Mar 06] ; 17(1): 32-50. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113480462010000100006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462010000100006&lng=es)
6. Tanneberger S.Palliative care in advanced cáncer.Cap.2. En Handbook of advance cáncer care Catane R. Cherny N I , Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D. Pag.5. Ed.Taylor and Francis. USA. 2006
7. Iasiello C. Bone marrow and bone marrow failure. Schmitz P G, Martin K J., Miller, D. D. Internal Medicine: Just the Facts. Health & Fitness . McHill; 2008; pp 347 – 350. - | ISBN: 0071468870 | 2008-03-18
8. Vizmanos, J., Aguirre, X., Calasanz, M., García, M., Novo, F. Alteraciones genéticas en las neoplasias hematológicas de origen linfoide: implicaciones en la práctica clínica. 2009 Jul 17. Anales del Sistema Sanitario de Navarra [Online] 23:3. Disponible: <http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/6946>
9. Rifón J. J.. Trasplante de progenitores hemopoyéticos. Anales Sis San Navarra [revista en la Internet]. [citado 2011 Mar 07]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272006000400013&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400013&lng=es). doi: 10.4321/S1137-66272006000400013.
10. Longo, D. L. Estudio del Paciente con Cáncer. En: Kasper, D. L.; Fanci, A. S.; Longo, D. L.; Braunwald, E.; Hauser, S. L.; Jameson, J. L. (Eds).Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª ed. Méjico DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006. p. 487-493.
11. Castell, A. P.; Basté, M. A.; Creus, V. M.; Del Pino, G. B.; Gómez, B. C.; Gómez, G. A.; Gorgas, T. M. Q.; Muro, P. N.; Pellicer, J. M. A.; Sotoca, M. J. M.; Trullàs, A. M. & Vallés, F. R. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente oncohematológico. Farmacia Hosp., 25(2):139-49, 2001.

12. Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av. Odontoestomatol* 2008;24(1):111-121.
13. Pink R, Vondrakova J, Tvrdy P, Michl P, Pazdera J, Faber E, Skoumalova I, Indrak K. Salivary neutrophils level as an indicator of bone marrow engraftment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2009 Dec;153(4):263-9.
14. Bos-den Braber J1, Potting CM, Bronkhorst EM, Huysmans MC, Blijlevens NM. Oral complaints and dental care of haematopoietic stem cell transplant patients: a qualitative survey of patients and their dentists. *Supportive Care in Cancer*, 2015, vol. 23, no 1, p. 13-19
15. Haverman, T. M., et al. Oral complications in hematopoietic stem cell recipients: the role of inflammation. *Mediators of inflammation*, 2014, vol. 2014.
16. Epstein JB, Raber-Drulacher JE, Wilkins A, Chavarria MG, Myint H. Advances in hematologic stem cell transplant: An update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 301–
17. Honrubia M. Leucemias linfoblásticas agudas infantiles. Evolución histórica y perspectivas futuras. *BSCP Can Ped* 2001; 25 (2): 279-90.
18. Alonso P, Basté MA, Creus M, Del Pino B, Gómez C, Gómez A et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farm Hosp* 2001;25:139-49
19. Eble Ososki. R. L. Capítulo 13 Leucemia. En *Enfermería Oncológica*. Shirley E. Otto. Tomo II. Pág. 289. Ed: Hancourt/Océano. Barcelona. 2004. ISBN: 84-494-2188-8
20. Pérez A. Guintiñas MV, García JL, Manifestaciones bucales en pacientes con leucemias agudas. *Revista Mexicana de odontología Clínica*. Año 2. Num 5. 2008
21. Muñoz Caldas, Lorenzo. Leucemias. En: *Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento*. Matarama M, Navarro R, Muñiz Iglesias P, Quintana C, Hernández R, et al. Peña. Medicina interna. Diagnóstico y Tratamiento. Ed: Ciencias Médicas.; 2005. p 469 - 479.
22. Ribera-Santassusana, J. M.; Ortega Aramburu, J. J.; Sierra Gil, J.; Brunet Mauri, S.; Sanz Alonso, M. A. Leucemias agudas. En: Farreras Valentín, P.; Rozman, C. (Eds). *Medicina Interna*. Vol II. 15ª ed. Madrid: Elsevier España. S.A.; 2004. pp. 1690-1706.
23. Rodríguez, M.  
1997-2007. *Int. J. Odontostomat.*, 4(2):149- 156, 2010.
24. Valasareddi SL. Myeloproliferative Disorders. Schmitz P G, Martin K J., Miller, D. D. *Internal Medicine: Just the Facts*. Health & Fitness . McHill; 2008; pp 398 – 405.
25. Baird K. Childhood leukemias. En: *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*. Treleaven J. Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 2. Cap 6 Pag 54 – 70. 2009

26. Rozman C. Hematología. En: Compendio de Medicina interna. Madrid. Vol 4. Ed: Elsevier. 2006, p 459 – 511.
27. Zimmerman, Caroline, et al. Dental Treatment in Patients with Leukemia. *Journal of oncology*, 2015, vol. 2015.
28. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Discrasias sanguíneas. En: Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. (Eds). *Tratamiento Odontológico de Pacientes bajo Tratamiento Médico*. 5ª ed. Madrid: Hartcourt Brace de España, S. A.; 1998: 500-15.
29. Lambert J, Rombouts S. Skin problems in advanced cancer. Cap.16 Pag 181-195. En *Handbook of advance cáncer care* Catane R. Cherny N I , Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D. Ed. Taylor . 2006
30. García T, Fresia C, Rodríguez N. Atención estomatologica integral a pacientes hematologicos. *Rev haban cienc méd [serial on the Internet]*. 2009 Nov [cited 2011 Mar 20] ; 8(4): . Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2009000400014&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2009000400014&lng=en).
31. Amin KS, Ehsan A, McGuff HS, Albright SC. Minimally differentiated acute myelogenous leukemia (AML-M0) granulocytic sarcoma presenting in the oral cavity. *Oral Oncol*. 2002 Jul;38(5):516-9.
32. Nicolatou O, Nikolatos G, Fisfis M, Belegrati M, Papadaki T, Oikonomaki E, Kalmantis T. Oral hairy leukoplakia in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Oral Dis* 1999 Jan; 5(1):76-79.
33. Acosta-Gualandri, Alejandra y Valverde-Muñoz, Kathia. Lesiones cutáneas asociadas a leucemia Infantil: Presentación de dos casos. *Acta méd. costarric [online]*. 2011, vol.53, n.1, pp. 30-33. ISSN 00016002.
34. . *Av Periodon Implantol*. 2005; 17, 2: 55-68.
35. Owera R. Hodking Lymphoma. Seccion 8.Cap. 68, Pag. 414-417 En Schmitz P G, Martin K J., Miller, D. D "Internal Medicine: Just the Facts" 2008 - Health & Fitness | ISBN: 0071468870
36. Qubaiah O, Petruska P. Non-Hodking Lymphoma. Seccion 8.Cap. 69, Pag. 417-427 En Schmitz P G, Martin K J., Miller, D. D "Internal Medicine: Just the Facts" 2008 - Health & Fitness | ISBN: 0071468870
37. Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, et al.: From the R.E.A.L. Classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? *Ann Oncol*, 1998; 9(6): 607-12.
38. Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO, et al.: Lymphoma classification: from R.E.A.L. to W.H.O. and beyond. *Cancer: Principles and Practice of Oncology Updates*, 1999; 13(3): 1-14.
39. Society for Hematopathology Program.: Society for Hematopathology Program. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21(1): 114-121.

40. National Cancer Institute. USA (actualizado 15 de Mayo de 2013; citado: 11 de Junio de 2013) Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/nonhodgkin>
41. Gómez-Candela C., Canales Albendea M. A., Palma Milla S., de Paz Arias R., Díaz Gómez J., Rodríguez-Durán D. et al . Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. Nutr. Hosp. [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2014 Oct 28] ; 27(3): 669-680. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S021216112012000300001&lng=s](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021216112012000300001&lng=s)
42. Sociedad Española de Oncología Médica. España (actualizado 16 de Septiembre 2014,; citado 24 de octubre de 2014). Disponible en: <http://www.seom.org/seomems/indez.php>
43. San Miguel JM, Sánchez- Guijo FM. Cap.13 Linfomas no Hodgkin. En Cuestiones en Hematología, pag 117-128. Ed.Elsevier.2002.Madrid
44. De Armas, M C.; Vicente, B Vicente E. Linfoma no Hodgkin. En: Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento. Matarama M, Navarro R, Muñíz Iglesias P, Quintana C, Hernández R , et. al.Peña. Medicina interna. Diagnóstico y Tratamiento. Editorial:Ciencias Médicas. Capítulo 63. Linfomas. Pág 484-485. 2005
45. Hueser CN. Multiple myeloma and related disorders. Cap 70. Pag 427-432. En Schmitz P G, Martin K J., Miller, D. D "Internal Medicine: Just the Facts"2008 - Health & Fitness | ISBN: 0071468870 | 2008-03-18
46. Peris A. Mieloma múltiple. En: Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento. Matarama M, Navarro R, Muñíz Iglesias P, Quintana C, Hernández R , et. al.Peña. Medicina interna. Diagnóstico y Tratamiento. Editorial:Ciencias Médicas. Capítulo 64. Pág 486-492. 2005
47. Spicka I. Advances in multiple myeloma therapy during two past decades. Computational and structural biotechnology journal. 2014;10(16):38-40.
48. Centro Nacional de Epidemiología. España (actualizado 20 de septiembre 2014; citado: 30 septiembre 2014). Disponible en: <http://cne.isciii.es/morta/consulta.php>
49. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Gutiérrez CH, JaimePérez JC. Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas: Mitos y realidades. Rev Invest Clin Méx 2005; 57: 291-297.
50. van Rhee F, Nair B. Multiple Myeloma. En: Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Treleaven J. Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 2. Cap 8 Pag 81-96. 2009
51. Carreras E. Manual de trasplante hematopoyético. 4º edición. Barcelona: Antares; 2010.
52. Forman SJ. What is the role of reduced-intensity transplantation in the treatment of older patients with AML? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009;406-13. Review. PubMed PMID: 20008226.

53. Fanning S, Sweetenham JW. High-dose regimens for autologous stem cell transplantation. En: Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Treleaven J, Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 3. Cap 26 Pag 267-278
54. 2008; 19; - 1
55. Willemsen P, Appeltans B. Surgery in advanced cancer. En Handbook of advance cáncer care Catane R, Cherny N I, Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D. Cap. 5 Pag.21-29. Ed. Taylor and Francis. USA. 2006
56. Sausville EA, Longo DL. Principios del tratamiento del cáncer. En: Harrison Principios de Medicina interna. 17 Ed. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J Eds. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2008: Cap. 81. Pág. 514-533
57. Caribé Gomes F, Chimenos Küstner E, López López J, Finestres Zubeldia F, Guix Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral 2003;8:178-87.
58. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med 2006; 354: 1813-26.
59. Desai M. Perioperative management of special populations: immunocompromised host (cancer, HIV, transplantation). Surg Clin North Am. 2005; 85:1267-82
60. Sociedad Española de Oncología Médica. España (actualizado 16 de Septiembre 2014,; citado 24 de octubre de 2014). Disponible en: <http://www.seom.org/es/infopublico/guia-actualizada/que-es-como-funciona...>
61. Wagnerova M. Geriatric patients with advanced cancer. En Handbook of advance cáncer care Catane R, Cherny N I, Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D. Cap. 18 Pag.204-212. Ed. Taylor and Francis. USA. 2006
62. Oñate Sánchez RE, Cabrerizo Merino M<sup>a</sup>C. Asistencia Odontológica a pacientes oncológicos. En: Bullón Fernández P, Machuca Portillo G (Eds). Tratamiento Odontológico en Pacientes Especiales. 2º ed. Madrid: Laboratorios Normon S.A.; 2004. pp. 407-43.
63. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. Oral Dis. 2006;12:229- 41.
64. Schubert MM. Measurement of oral tissue damage and mucositis pain. In: Chapman CR, Foley KH, eds. Current and Emerging Issues on Cancer Pain: Research and Practice. New York: Raven Press 1993;247-265.
65. Estapé J. Oncología Médica. En: Farreras –Rozman Medicina Interna. 15ª Ed. Elsevier, 2004, 1147 – 1155.
66. Lorenz E, Congdon C, Uphoff D. Modification of Acute Irradiation Injury in Mice and Guinea-Pigs by Bone Marrow Injections 1. Radiology. 1952;58(6):863-77.
67. Rojas Montero GM, Álvarez López MR, López Bermejo A, Moya Quiles MR, Muro Amador M. Estudio descriptivo de actividad del banco y registro de

- donantes de médula ósea de la región de Murcia (sureste de España) (1994-2004). *An Med Interna* 2006; 23 (11): 525-8.
68. Barrett, AJ. Essential biology of stem cell transplantation. En: Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Treleaven J. Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 2. Pag. 9-21. 2009
69. de Pablo F, Cascales M. Células madre y terapia regenerativa. Real Academia Nacional de Farmacia. Monografía XXVII. Madrid 2009
70. Arizmendi, A. M., Vercet, C. S., Poquet, V. P., & Bru, J. G. C. Soporte nutricional en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Disponible en:  
[http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/sop\\_orteNutricional/pdf/cap\\_18.pdf](http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/sop_orteNutricional/pdf/cap_18.pdf)
71. Jaime JC, Dorticós E, Pavón V, Cortina L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; tipos, fuentes e indicaciones. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2004;20:3-21.
72. . En: Harrison Principios de Medicina interna. 17 Ed. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J Eds. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2008: Cap. 108. Pág. 719-724
73. . *Medicina Universitaria* 2007;9:130-140.
74. Spitzer TR, Dey BR, Chen YB, Attar E, Ballen KK. La frontera en expansión de trasplante de células hematopoyéticas. *Citometría de la Parte B* de 2012; 82B: 271-279.
75. Bautista AM, Sampol A, Gutiérrez A, Ballester C, Canaro M, Besalduch J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico no mieloablativo: Casuística de un solo centro. *Medicina balear*. 2010;25(1):13-20.
76. Fundación Carreras. Barcelona (citado 22 de Junio de 2014). Disponible en: [http://www.fcarreras.org/es/redmo-registro-de-donantes-de-m%C3%A9dula%C3%B3sea\\_701](http://www.fcarreras.org/es/redmo-registro-de-donantes-de-m%C3%A9dula%C3%B3sea_701)
77. Berrino F, Cappocaccia R, Coleman MP, Estève J, Gatta G, Haikulin T y cols. Survival of cancer patients in Europe: EURO CARE-3 Study. *Ann Oncol* 2003; 14 (suppl5): 128-49.
78. Fundación internacional Josep Carreras para la lucha contra la leucemia. Trasplante de médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical. Barcelona: Preimpresión Directa, S.L. 2004.
79. Li HW, Sykes M: Emerging concepts in haematopoietic cell transplantation. *Nat Rev Immunol* 2012, 12:403-416
80. García Conde J, Solano C. Trasplante autólogo de médula ósea en tumores sólidos. Bases biológicas y resultados terapéuticos. En: González Barón M, Ordoñez A, García de Paredes ML, Feliu J, Zamora P. (Eds). *Oncología Clínica*.

- Vol. I. Fundamentos de Patología General. 1ªed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1992: 407-41.
81. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JHK et al. Medical Research Council Adult and Paediatric Working Parties. The value of allogeneic bone marrow transplant in patient with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: Results of UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002; 118: 385-400.
  82. Cutler C, Antin JH. Peripheral blood stem cells for allogeneic transplantation: A Review. *Stem Cells* 2001 Mar;19(2):108-17.
  83. Molina JR. Parámetros reticulocitarios como predictores de prendimiento mieloide en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitore .  
2010. ISBN-13: 978-84-7801-331-9
  84. Reimann V, Creuztig U, Kögler G. Stem cells derived from cord blood in transplantation and regenerative medicine [Stammzellen aus Nabelschnurblut in der Transplantations- und regenerativen Medizin] *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(50):831–836.
  85. Rocha V, Gluckman E. Cord blood banks and umbilical cord blood transplantation in children and adults. En *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice*. Treleaven J. Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 3. Cap 22 Pag 229-238. 2009
  86. International Netcord Foundation. USA (citado: 22 de Septiembre de 2014). Disponible en: <http://www.nwtocord.org>
  87. Katz-Benichou G. Umbilical cord blood banking: economic and therapeutic challenges. *Int J Healthcare Technol Management* 2007;8:464–477
  88. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006;24:444–453.
  89. Valcarcel D, Martino R, Caballero D, et al. Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *J Clin Oncol.* 2008;26:577-584.
  90. Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2015;44(2):81-7.
  91. Díez ME, García J. Cuidados de enfermería en el paciente sometido a trasplante de médula. *Enfermería global: Revista electrónica semestral de enfermería*, ISSN 1695-6141, N.º. 9, 2006



92. Kusminsky G, Foncuberta MC, Aversa I, Drelichman G, Freigeiro D, Burgos R, et al. Trasplante hematopoyetico alogenico con celulas progenitoras extraidas de la sangre periferica. *Medicina (Buenos Aires)*. 2000;60(2):179-87.
93. Williams KM, Gress RE. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21(3):579–596.
94. Myers RA, Marx RE: Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 1990;9: 151-157
95. NCI. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia a la cabeza y el cuello  
<http://www.nci.nih.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional>
96. Schubert MM, Epstein JB, Peterson DE: Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry*. 4th ed., St. Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc, 1998, 644-655.
97. Awidi A, Homsí U, Kakail RI, Mubarak A, Hassan A, Kelta M, et al. Double-blind, placebo-controlled cross-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in adult patients with cancer. *Eurp. J. Cancer* 2001; 37: 2010-2014.
98. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:290-315
99. Elad S., Raber-Durlacher J. E., Brennan M. T., et al. Basic oral care for hematology–oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) *Supportive Care in Cancer*. 2015;23(1):223–236. doi: 10.1007/s00520-014-2378-x.
100. Puyal Casado M, Jiménez Martínez C, Chimenos Küstner E, López López, J. Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la Mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas.. *Med. Oral* 2003; 8: 10 - 18
101. Wojtaszek CA. Management of chemotherapy induced stomatitis. *Clin J Oncol Nurs*. 2000;4:263-269.
102. Fuente MJ, Leal L, Ribera M. Efectos secundarios cutáneos de los tratamientos sistémicos del cáncer (I): quimioterapia y hormonoterapia. *Piel*. 2009; 24(07) :368-79
103. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis — complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 6(5):423–31.

104. Gabriel, D.A.; Shea, T.; Olajida, O.; Sereboy, J.S.; Comeau, T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol.* 2003; 30(Suppl 18): 76-83.
105. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2008;19 Suppl 2:ii122-5.
106. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998;34:39-43.
107. Pico JL, Ávila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its Occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting. *Oncologist.* 1998;3:446-451.
108. Peterson DE: Oral toxicity of chemotherapeutic agents. *Seminars in Oncology* 19: 478-491, 1992
109. Rojas de Morales T; Zambrano O; Rivera L; Navas R; Chaparro N; Bernardonni C; Rivera F; Fonseca N; Tirado DM. Oral-disease prevention in children with cancer: testing preventive protocol effectiveness. *Med Oral.* 2001; 6:326-34.
110. Gordon-Nunez MA; Pereira-Pinto I; Souza BL; Oliveira PT; Fernández MZ. Evaluación clínica de la salud oral de niños con neoplasias malignas. *Av Odontoestomatol.* 2005; 21(3): 127-139.
111. Navas R, Geraldino R, Rojas-Morales, T, et al. Salud-enfermedad bucal en pacientes pediátricos con cáncer: su asociación con factores sociales. *Acta odontol. venez, dic.* 2007, vol.45, no.4, p.518-523. ISSN 0001-6365.
112. Clarkson JE; Eden OB. Dental health in children with cancer. *Arch Dis Child.* 1998; 78(6): 560-1.
113. Toth BB, Chambers MS, Fleming TJ, Lemon JC, Martin JW. Minimizing Oral Complications of Cancer Treatment. *Oncology.* 1995;9 (9):851-66.
114. Instituto Nacional del Cáncer. USA. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia a la cabeza y el cuello (citado 4 de Abril de 2014). Disponible en: <http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/310577.html>
115. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2012;62(6):400-22.
116. . *Med Oral* 2001; 6:7-18.
117. Gallego C. La mucositis, un efecto del tratamiento quimioterapéutico: fisiopatología y manejo. *Rev. Fac. Odontol. Univ. Antioq;*18(2):84-92, jun. 2007.
118. Casariego ZJ. La participación del odontólogo en el control del cáncer oral: Manejo en la prevención, tratamiento y rehabilitación. *Revisión. Av. Odontoestomatol* 2009; 25 (5): 265-285.

119. Sepúlveda, E.; Brethauer, U.; Morales, R. & Jiménez, M. Manifestaciones orales en pacientes pediátricos con patología oncológica. *Medicina Oral.*, 5:193-7, 2000.
120. Epstein, J. B.; Tsang, A. H. F.; Warkentin, D. & Ship, J. A. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: A review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 94:39-44, 2002
121. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: development of a conceptual framework. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2002;11(1):33-43.
122. Ginés J, Sánchez A. Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. *Recomendaciones actuales. Farm Hosp.* 2000;24:187-214.
123. Viera N, Chaparro N, Rojas Morales T, et al. Oral Mucositis in Pediatric Patients with Cancer: Relation to Neutropenia and Treatment Protocol. *Ciencia Odontológica*, Dec. 2007, vol.4, no.2, p.122-129. ISSN 1317-8245.
124. D'Hondt Lionel LC, Marc A, Jean-Luc C. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Therapeutics and clinical risk management.* 2006;2(2):159.
125. National Cancer Institute USA (citado 14 de Junio de 2014). Disponible en: <http://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/CDR0000256642.html>
126. National Cancer Institute, Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation. USA. National Cancer Institute (citado 14 de mayo de 2014). Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional>.
127. Barkokebas A, Silva IHM, Andrade SC, Carvalho AAT, Gueiros LAM, Paiva SM, et al. Impact of oral mucositis on oral-health-related quality of life of patients diagnosed with cancer. *Journal of Oral Pathology & Medicine.* 2014
128. López Galindo MP, Bagán JV, Jiménez Soriano Y, Alpiste F, Camps C. Valoración del estado dental y periodontal en un grupo de pacientes oncológicos, previo inicio de la quimioterapia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E17-21.
129. Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol.* 2004; 2: 3–8.
130. da Cruz Campos, M., Neiva Campos, C., Monteiro Aarestrup, F., Vieira Aarestrup, B. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment (Review). *Molecular and Clinical Oncology* 2.3; 2014: 337-340.
131. Giner P, Cajaraville G, Alonso P, Sotoca JM. Mucositis. *European Journal of Clinical Pharmacy.* 2000; 2:203-5
132. McGuire DB. Mucosal tissue injury in cancer therapy. More than muscositis and mouthwash. *Cancer Pract.* 2002;10:179-91.

133. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007;5:3-11.
134. Dorr W. Acute radiation effects in normal tissues—translational aspects of biological research. *Front Radiat Ther Oncol* 2002;37:1–8.
135. Dorr W. Modulation of repopulation processes in oral mucosa: experimental results. *Int J Radiat Biol* 2003;79:531–537.
136. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 100 : 2026 -2046, 2004
137. Sonis ST, Elting LS, Keefe DM, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004; 100: 1995-2025.
138. Bhatt V, Vendrell N, Nau K, Crumb D, Roy V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Journal of oncology pharmacy practice: official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2010; 16: 195–204.
139. Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis—causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 ;18:853 -874
140. Peterson DE. New strategies for management of oral mucositis in cancer patients. *J Support Oncol* 2006; 4:9-13.
141. Barbosa DM; Bernal de Jaramillo, LV; Gallego C; Sierra ME. Comparación de los efectos de tres enjuagues en el manejo de la mucositis oral secundaria al tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños. *Rev. Fac. Odontol. Univ. Antioq*;20(2):179-190, jun. 2009.
142. Tejada Domínguez F.J, Ruiz Domínguez M.R.. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. *Enferm. glob.* [revista en la Internet]. 2010 Feb [citado 2011 Mar 16] ; (18): . Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1695-61412010000100021&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412010000100021&lng=es). doi: 10.4321/S1695-61412010000100021.
143. Vagliano L, Feraut C, Gobetto G, Trunfio A, Errico A, Campani V, et al. Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT-results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant*. May 2011. 46(5): 727-32.
144. Gómez ME: La nutrición parenteral en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. *Farm Hosp*, 2004; 28: 116-122.
145. Sabater Recolons Mdel M, López López J, Rodríguez de Rivstner E, Conde Vidal JM. Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E497-502.

146. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*. 2008;52(1):61-77.
147. Riley. Bacterial infections. En: Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Treleaven J. Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 5. Cap 41 Pag 417- 422. 2009
148. Yamagata K, Arai C, Sasaki H, Takeuchi Y, Onizawa K, Yanagawa T, et al. The effect of oral management on the severity of oral mucositis during hematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2012;47(5):725-30.
149. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;114(1):7-19.
150. McGuire DB, Correa MEP, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 541-547.
151. Cella D, Pulliam J, Fuchs H, Miller C, Hurd D, Wingard JR, et al. Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer* 2003;98:406-12.[
152. Horsley P, Bauer J, Gallagher B. Poor nutritional status prior to peripheral blood stem cell transplantation is associated with increased length of hospital stay. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(11):1113-6.25.
153. Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, Kuczkowski E, Bernhard L, et al. A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;30(9):587-591. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1703694>.
154. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007;109:820-831.
155. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27 Suppl 2:S3-S11.
156. Ávila SP, Marín C, Álvarez o LA. Prevención de mucositis oral en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. *Acta Odontol Colomb*. 2011; 1(2): 103-12.
157. van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES, Tissing WJ. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathog*. 2010 May 27;6(5):e1000879. Review.
158. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:2201-2205.
159. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer*. 2000;8:33-39.
160. Epstein, Joel B., et al. Oral complications of cancer and cancer therapy." *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012; 400-422.

161. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007 Jul-Aug;73(4):562-8.
162. Laheij AM, de Soet JJ, von dem Borne PA, et al. Oral bacteria and yeasts in relationship to oral ulcerations in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2012; 20:3231–40.
163. Kingsley CD. White cell disorders. En: *Internal Medicine. Just the Facts.* Smith P, Martin KJ, Miller DD. MacGrawHill Sección 8 Hematología. Cap 61 pág 377-381 2008
164. Stokman MA, Spijkervet FK, Wymenga AN, Burlage FR, Timens W, Roodenburg JL, de Vries EG. Quantification of oral mucositis due to radiotherapy by determining viability and maturation of epithelial cells. *J Oral Pathol Med.* 2002;31(3):153-7.
165. Olv  
 . 4 Oct. - Dic. 2007 pp. 186 - 191
166. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C (2004) Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351(25):2590–2598
167. Henry L, Loader G. Nutrition support. En: *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice.* Treleaven J. Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 4. Cap 33 Pag 343- 354. 2009
168. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, et al. Complications of radiation therapy for head and neck cancers: the patient's perspective. *Cancer Nurs* 2002;25:461–467.
169. Quinn B. Psychologic and supportive care issues in the transplant setting. En: *Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice.* Treleaven J. Barrett AJ. Churchill Livingstone. Parte 4. Cap 36 Pag 369-377. 2009
170.  
 nutricional en pacientes sometidos a transplante con c  
 / septiembre 2006
171. Plevová P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999;35:453-70.
172. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative ap-proaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27 Suppl 2:S3-S11.
173. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on

- pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 393–401
174. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization, 1979. P. 15-22
175. Rojas Morales, T, Romero M, Navas R, et al. Flujo salival, pH y capacidad amortiguadora en niños y adolescentes cardiópatas: factor de riesgo para caries dental y enfermedad periodontal. Estudio preliminar. *Ciencia Odontológica*, jun. 2008, vol.5, no.1, p.17-26. ISSN 1317-8245.
176. Jankowska AK, Waszkiel D, Kowalczyk A. Saliva as a main component of oral Cavity Eco- system. Part I. Secretion and Function. *Wiad Lek* 2007; 60 (3-4): 148-154.
177. Banderas-Tarabay JA, González-Begné M, Sánchez-Garduño M, Millán-Cortéz E, López-Rodríguez A, Vilchis-Velázquez A. Flujo y concentración de proteínas en saliva total humana. *Salud Publica Mex* 1997;39:433-441
178. Silvestre-Donat FJ, Miralles-Jordá L, Martínez-Mihi V. Tratamiento de la boca seca: puesta al día. *Med Oral* 2004; 9:273-9.
179. Fox PC, Brennan M, Pillemer S, Radfar L, Yamano S, Baum BJ. Sjögren's syndrome: a model for dental care in the 21st century. *J Am Dent Assoc* 1998; 129(6):719-728.
180. González E, Aguilar MJ, Guisado R, Tristán JM, García PA, Álvarez J. Xerostomía: Diagnóstico y Manejo Clínico. *Rev Clin Med Fam* v.2 n.6 Albacete feb. 2009
181. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, et al.: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1993;11: 1124-1131,
182. - - -
- RCOE 2004;9(3):303-308.
183. Kossioni AE, Dontas AS. The stomatognathic system in the elderly. Useful information for the medical practitioner. *Clin Interv Aging*. 2007; 2(4):591-7.
184. NIH. NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Dental Caries Throughout Life. Bethesda, MD, March 26-28, 2001. Conference Papers. *J Dent Educ*. 2001 ;65:935-1179.
185. Vitorino, R., P. Domingues and F. Amado, 2006. Salivary clinical data and dental caries susceptibility: is there a relationship? *Bull Group Int. Rech. Sci. Stomatol. Odontol*, 47(1): 27-33.
186. Rojas-Morales, T, Salas ME, Zambrano O, et al. Modificaciones en las UFC de estreptococos mutans, lactobacilos y de la capacidad amortiguadora de la saliva como indicadores de riesgo a la caries dental en niños y adolescentes que reciben quimioterapia: Estudio piloto. *Acta odontol. venez*, dic. 2006, vol.44, no.3, p.337-341. ISSN 0001-6365.

187. Lalwani AK. Trastornos del olfato, el gusto y la audición. En En: Harrison Principios de Medicina interna. 17 Ed. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J Eds. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2008: Cap. 30. Pág. 202-210
188. Wilkins JC, Homer KA, Beighton D. Analysis of *Streptococcus mutans* proteins modulated by culture under acidic conditions. *Appl Environ Microbiol*. 2002 May; 68:2382-90.
189. Brown LR, Billings RJ, Kaster AG. Quantitative comparisons of potentially cariogenic microorganisms cultured from noncarious and carious root and coronal tooth surfaces. *Infect Immun*. 1986 Mar;51:765-70.
190. Banting DW. Diagnosis of root caries. NIH Consensus Development Conference on Diagnosis and Management of Dental Caries Throughout Life. *J Dent Educ* 2001;65:991-6.
191. Loe H, Theilade E, Jensen SB. Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology*. 1965;36:177-87.
192. Bascones Martínez, A.; Mudarra Morantes, S.; Perea Perez, E. Antisépticos en el tratamiento de la enfermedad periodontal. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 2002
193. Loe H, Schiott CR, Glavind L, Karting Y. Two years oral use of chlorhexidine in man. *J Periodontol Res* 1976;11:134-44.,
194. Hope CK, Wilson M. Analysis of the effects of chlorhexidine on oral biofilm vitality and structure based on viability profiling and an indicator of membrane integrity. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:1461-8.
195. Welin-N ter G. Acid tolerance of biofilm cells of *Streptococcus mutans*. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73(17):5633-5638.
196. Orland FJ, Blayney JR, Harrison RW, Reyniers JA, Trexler PC, Ervin RF, Gordon HA, Wagner M. Experimental caries in germ-free rats inoculated with enterococcus. *J Amer Dent Assoc* 1955;50:259-72.
197. - . *RCOE* 2005;10(4):389-401.
198. Silverman S Jr: Complications of treatment. In: Silverman S Jr, ed.: *Oral Cancer*. 5th ed. Hamilton, Canada: BC Decker Inc, 2003, 113-28.
199. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med* 1992; 20: 740-45.
200. Munro CL, Grap MJ, Jablonski R, Boyle A. Oral health measurement in nursing research: state of the science. *Biol Res Nurs*. 2006 Jul;8(1):35-42. Review.
201. Lamont RJ, Rosan B. Adherence of *mutans streptococci* to other oral bacteria. *Infect Immun*. 1990 Jun;58(6):1738-43.
202. Munson MA, Banerjee A, Watson TF, Wade WG. Molecular analysis of the microflora associated with dental caries. *J Clin Microbiol*. 2004 Jul;42(7):3023-9.



203. Juric H, Dukic W, Jankovic B et al. Suppression of salivary Streptococcus mutans and lactobacilli by topical caries preventive agents. *Cent Eur J Public Health* 2003; 11:219-22.
204. Twetman S, Petersson LG. Interdental caries incidence and progression in relation to mutans streptococci suppression after chlorhexidine-thymol varnish treatments in schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 1999; 57:144-8.
205. López AF, Suárez A. Enfermedades de las piezas dentales y estructuras periodontales. 59 [www.jano.es](http://www.jano.es) | abril 2010 *Jano: Medicina y humanidades*, ISSN 0210-220X, Nº. 1759, 2010 , pág. 58
206. Durso SC. Manifestaciones bucales de enfermedades. En En:Harrison Principios de Medicina interna. 17 Ed. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J Eds. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2008: Cap.32. Pág. 220-227
207. *Rev Esp Quimioterap*, Marzo 2004; Vol.17 (No 1): 101-104
208. *Rev Esp Quimioterap*, Marzo 2004; Vol.17 (No 1): 101-104
209. Alberth, M.; Majoros, L.; Kovalecz, G.; Borbás, E.; Szegedi, I. J.; Márton, I. & Kiss, C. Significance of oral candida infections in children with cancer. *Pathol. Oncol. Res.*, 12(4):237-41, 2006.
210. Murata H, Janin A, Leboeuf C, et al. Donor-derived cells and human graft-versus-host disease of the skin. *Blood* 2007;109:2663-2665
211. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Jan;12(1):147-79.. Erratum in: *Clin Microbiol Rev* 2001;14:227.
212. Baehni PC, Takeuchi Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Dis* 2003; 9 (Suppl) 1:23-9.
213. Bernimoulin JP. Recent concepts in plaque formation. *J Clin Periodontol* 2003; 30 Suppl 5:7-9.
214. *Av Periodon Implantol.* 2006; 18, 3: 163-169.
215. Pajari U, Ollila P, Lanning M. Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used. *ASDC J Dent Child.* 1995 Sep-Oct;62(5):349-52.
216. Twetman S, Frostner N. Salivary mutans streptococci and prevalence in 8 year old Swedish schoolchildren. *Swe-Dent-J*, 1991, 15 (3); 145-51.
217. Nishimura M, Bhuiyan MM, Matsumura S, Shimono T. Assessment of the caries activity test (Cariostat) based on the infection levels of mutans streptococci and lactobacilli in 2- to 13-year-old children's dental plaque. *ASDC J Dent Child.* 1998 Jul-Aug;65(4):248-51, 229.

218. Ouhayoun JP. Penetrating the plaque biofilm: impact of essential oil mouthwash. *J Clin Periodontol* 2003; 30 Suppl 5:10-2.
219. Sekino S, Ramberg P, Uzel NG, Socransky S, Lindhe J. Effect of various chlorhexidine regimens on salivary bacteria and de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 2003; 30:919-25.
220. perspectiva actual. *Av Periodon Implantol*. 2006; 18, 1: 31-59.
221. Loesche, W. J. 1976. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral Sci. Rev.* 9:63-107.
222. Kornman KS. Topical Antimicrobial Agents: Individual Drugs. En: Newman MG and Kornman RS (Eds.) *Antibiotic/Antimicrobial Use in Dental practice*. Chicago: Quintessence Publishing Co. Ubc. 1990;98-109.
223. . *Avances en Odont* 1991;10:685-708.
224. - - - torios. *RCOE* 2005;10(4):457-464.
225. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003; 53: 283–91.
226. Fardak O, Turnbull RS. A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. *J Am Dent Assoc* 1985;112:863-69.
227. Ellepola AN, Samaranayake LP. Adjunctive use of chlorhexidine in oral candidoses: a review. *Oral Dis*. 2001;7:11-7. Review
228. Morante Mudarra, Sergio (2004) Valoración cruzada y a doble ciego, mediante el modelo de gingivitis experimental, de la eficacia de tres colutorios de clorhexidina sin alcohol frente a la prevención de gingivitis y a la neoformación de placa supragingival. [Tesis Doctoral]
229. Franco CF, Pataro AL, E Souza LC, Santos VR, Cortes ME, Sinisterra RD. In vitro effects of a chlorhexidine controlled delivery system. *Artif Organs*. 2003;27:486-91.
230. Hugo W B, Longworth A R. Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. *J Pharm Pharmacol*. 1964;16:655–662.
231. Quirynen M, Avontrodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol*. 2001;28(12):1127-36.
232. Matthijs S, Adriaens PA. Chlorhexidine varnishes: a review. *J Clin Periodontol* 2002; 29:1-8.
233. - . *RCOE* 2005;10(4):445-452.

234. , Reyes RR. Streptococcus mutans en esco- lares de 6 . Rev Enf Inf Ped 2007;79:54-8.
235. Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in haematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol oral Radiol Endod 2003;96:154-63.
236. tt CR, e H y Brinner WW. Two years oral use of clorhexidine in man IV. Effect on various medical parameters. J Periodontal Res 1976;11:158-64.
237. Ribeiro DA, Bazo AP, da Silva Franchi CA, Marques MEA, Salvadori DMF, Chlorhexidine induces DNA damage in rat peripheral leukocytes and oral mucosal cells. J Periodont Res 2004; 39; 358-361.
238. Charles C, Nresh C, Sharma B, Galustians J, Qaqish J, Macguire A, Vincent J. Comparative efficacy of an antiseptic mouthrinse and antiplaque / antigingivitis dentifrice. A six month clinical trial. JADA, 2001. vol 132.
239. Kocak MM, Ozcan S, Kocak S, Topuz O, Erten H. Comparison of the efficacy of three different mouthrinse solutions in decreasing the level of Streptococcus mutans in saliva. Eur J Dent 2009;3:57-61.
240. Addy M, Moran J y Newcombe R. A comparison of 0,12% and 0,1% chlorhexidine mouthrinses on the develop- ment of plague and gingivitis. Clin Prevent Dent 1991; 13: 26-9.
241. Addy M, Moran J, Griffiths AA y Wills-Wood NJ. Extrinsic tooth discoloration by metals and chlorhexidine. I. Surface protein desnaturaion or dietary precipitation? Br Dent J 1985;159:281-5.
242. Segreto VA, Collins EM, Beiswanger BB y cols. A compa- rison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. J Periodontal Res 1986;21 (suppl)23-32.
243. Hamada S, Masuda N, Kotani S. Isolation and serotyping of Streptococcus mutans from teeth and feces of children. J Clin Microbiol. 1980 Apr;11(4):314-318.
244. Jarvinen H, Tenovuo J, Huovinen P. In vitro susceptibility of Streptococcus mutans to chlorhexidine and six other antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1158-9.
245. Gronroos L, Matto J, Saarela M, Luoma AR, Luoma H, Jousimies-Somer H, et al. Chlorhexidine susceptibilities of mutans streptococcal serotypes and ribotypes. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:894-8.
246. Reiker J, van der Velden U, Barendregt DS et al. A cross-sectional study into the prevalence of root caries in periodontal maintenance patients. J Clin Periodontol 1999; 26:26-32.
247. Ravald N, Hamp SE, Birkhed D. Long-term evaluation of root surface caries in periodontally treated patients. J Clin Periodontol. 1986;13:758-67
248. Ravald N, Birkhed D. Factors associated with active and inactive root caries in patients with periodontal disease. Caries Res 1991;25:377-84.

249. - - -  
RCOE 2004;9(3):303-308.
250. Liljemark WF, Schaver SV y Bloomquist CC. Compounds which affect the adherence of *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus mutans* to hydroxyapatite. *J Dent Res* 1978; 57: 373-9.
251. Emilson CG. Effect of chlorhexidine gel treatment of *Streptococcus mutans* population in human saliva and dental plaque. *Scand J Dent Res* 1981; 89: 239-46.
252. Twetman S, Petersson LG. Comparison of the efficacy of three different chlorhexidine preparations in decreasing the levels of mutans streptococci in saliva and interdental plaque. *Caries Res.* 1998;32:113-8
253. Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med* 1990;19:119–25.
254. . Servicio Publicaciones UCM (Madrid) 1996 , 4: 49-55.
255. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. En: Kenshalo DR, editor. *The Skin Senses*. 0. Springfield, IL: Thomas; 1968. pp. 423–435
256. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Kalaidopoulou O, Georgaki S, Galanos A, Vlahos L. Greek McGill Pain Questionnaire: validation and utility in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Oct;24(4):379-87.
257. Kloke M, Stevens S, Stahl M. Cancer pain. En *Handbook of advance cáncer care* Catane R. Cherny N I , Kloke M, Tanneberger S, Schrijvers D. Cap. 15 Pag.150-180 Ed. Taylor and Francis. USA. 2006
258. Araujo AM, Gómez M, Pascual J, Castañeada M, Pezonaga I, Borque JL. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27(Suppl. 3):63-75
259. Cork RC, Isaac I, Elsharydah A, Zavisca F, Alexander L. A Comparison Of The Verbal Rating Scale And The Visual Analog Scale For Pain Assessment: *The Internet Journal of Anesthesiology.* 2004; 8 (1).
260. Torregrosa S, Buguedo G. Medición del dolor. *Boletín Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile* 1994; 23: 155-158.
261. Caraceni A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(9):1067-75.
262. Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, Andersen J. Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2001;40(6):745-50.
263. Syrjala KL, Donaldson GW, Davis MW, Kippes ME, Carr JE. Relaxation and imagery and cognitive-behavioral training reduce pain during cancer treatment: a controlled clinical trial. *Pain* 1995;63(2):189-98.

264. Zucker TP, Flesche CW, Gerding U, Schroter S, Willers R, Wolf HH, et al. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain* 1998;75(2-3):305-12.
265. Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Gozza A, Pastrone I, Rosso M, et al. Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Anticancer Research* 2001;21(5):3707-10.
266. Collins SA, Moore A, McQuay HJ. The visual analogue scale: what is moderate pain in millimeters. *Pain* 1997; 72:95-97.
267. Donaldson GW, Moinpour CM. Strengthened estimates of individual pain trends in children following bone marrow transplantation. *Pain*. 1992;48(2):147-55.
268. Lucas LK, Lipman AG. Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Pract*. 2002;10 Suppl 1:S14-20.
269. Solomon S. 2002. "A Review of Mechanisms of Response to Pain Therapy: Why Voodoo Works." *Headache*, 42:656-62.
270. Niscola P, Tendas A, Scaramucci L, Giovannini M, De Sanctis V. Pain in blood cancers. *Indian J Palliat Care*. 2011;17:175-83.
271. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*. 2005;28(3):33-7.
272. Ripamonti C, Bandieri E, Roila F, Group EGW. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of oncology*. 2011;22(suppl 6):vi69-vi77.
273. Maltoni M. Opioids, pain, and fear. *Ann Oncol* 2008;19:5-7.
274. Albanell Mestre, J; Mana Arnau de Bolós, J; Cases Garzaran, N; Duran Pou, S; Estibalez Gil, A; Solé Calvo, Luis A. Protocolo de tratamiento del dolor en pacientes oncológicos. Comisión Farmacoterapéutica. Hospital General Vall d'Hebron.;1996.
275. Owers J. Smith. Hodgkin Lymphoma. En: Smith. *Internal medicine*. Missouri; McGraw Hill. 2008 p. 411 - 416.
276. O'Sullivan EA, Duggal MS, Baley CC, Curzón MEJ, Hart P. Changes in the oral microflora during cytotoxic chemotherapy in children being treated for acute leukemia. *Oral Surg Oral Medicine and Oral pathology* 1993, 76(2);161- 8.
277. Junghans C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and outcome of bacterial and fungal infections following non-myeloablative compared with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a matched control study. *Blood* 2002; 99: 1978-85.
278. Gómez-Candela C, Albendea C, Palma Milla S, de Paz Arias R, Díaz Gómez J, Rodríguez-Durán D, et al. Intervención nutricional en el paciente oncohematológico. *Nutrición hospitalaria*. 2012;27(3):669-80.
279. Habschmidt MG, Bacon CA, Gregoire MB, Rasmussen HE. Medical nutrition therapy provided to adult hematopoietic stem cell transplantation patients. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(5):655-60.27.

280. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72: 1612-1617.
281. Ferreira ÉE, Guerra DC, Baluz K, Furtado WdR, Bouzas LFdS. Nutritional status of patients submitted to transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: a retrospective study. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2014;36(6):414-9.
282. Mesejo Arizmendi A, Ordóñez González J, Ortiz Leyba C. Nutrición artificial en el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH). *Nutricion Hospitalaria*. 2005;20:54-6.
283. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, LapJanche A, Mairgainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30B: 93-7.
284. Ravera E; Sanchez G; Squassi A; Bordón N. Asociación entre conocimientos, concepciones, practicas y estudios formales de padres y la salud Bucal en preescolares. Memorias de la XXXVII Reunión Anual, Sociedad Argentina de Investigación Odontológica. División de la Internacional Association for dental research. 2004 nov 11- 13; Córdoba, Argentina.
285. Sixou J L, Medeiros-Batista O, Bonaure-Mallet M. Modifications of the microflora of the cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. *Oral Oncology*, *Eur J Cancer* 1996; 32B(5): 306-10.
286. Sonis S, Woods PD, White B. Pretreatment oral assessment. *NCI Monogr* 1990;9:29-32.
287. Little J. W., Falace D. A., Miller C. S., Rhodus N. L. Dental Management of the Medically Compromised Patient. 2007. Disorders of white blood cells; pp. 373–395
288. Sonis ST. In: Oral complication of cancer therapy: Principles and Practices of Oncology. Devita VT, Hellman R, Rosenberg, SA, editors. Philadelphia, PA: Lippincott; 1993. pp. 2385–2394.
289. US National Cancer Institute. Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation. US National Cancer Institute; 2011. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/HealthProfessional>.
290. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of preventive protocol in children with acute leukaemia. *Spec Care Dentist* 1998;18:189-93.
291. Koulocheris P, Metzger M. C., Kesting M. R., Hohlweg- Majert B. Life-threatening complications associated with acute monocytic leukaemia after dental treatment,. *Australian Dental Journal*, vol. 54, no. 1, 2009. pp. 45–48.
292. Silverman S Jr. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 122-6.

- 293.Sung EC, Chan SM, Sakurai K, Chung E. Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: a case report. *Spec Care Dentist* 2002;22:142-6.
- 294.López Jornet P, Bermejo Fenoll A. Desórdenes del flujo salival: hiposecreción e hipersecreción salival. *Med Oral* 1996; 1: 96-106.
- 295.López-Jornet P, Bermejo-Fenoll A, Bagán-Sebastian JV, Pascuala Gómez E. Comparison of a new test for the measurement of resting whole saliva with the draining and the swab techniques. *Braz Dent J* 1996;7:81-6.
296. ., and Ambrosio Bermejo Fenoll. De Recogida Y Registro Del Fluido Salival En El Hombre: Ventajas E Inconvenientes. Murcia: Universidad de Murcia, Secretariado de Publicaciones, 1993.
- 297.Organización Mundial de la Salud. Encuestas de salud bucodental. Métodos básicos. 4ª ed. Ginebra: OMS; 1997.
- 298.Cuenca Sola E, Manau Navarro C, Serra Majem L. Medición de la enfermedad en odontología comunitaria. En: Cuenca Sola E, Manau Navarro C, Serra Majem L. (Eds). *Odontología preventiva y comunitaria. Principios, métodos y aplicaciones*. 2ª ed. Barcelona: Masson, S.A.; 1999: 303- 25.
- 299.Cortés Martincorena FJ. Medición de la salud y la enfermedad en odontología comunitaria. En: Cuenca Sala E. Baca García P, editores. *Odontología preventiva y comunitaria. Principios, métodos y aplicaciones*. 3ª ed. Barcelona: Masson; 2005. p. 337-369.
- 300.Cortés Martincorena FJ. La evaluación de la salud y la enfermedad en odontología. En: Bascones Martínez A, editor. *Tratado de Odontología*. Tomo II. 1ª ed. Madrid: Smithkline Beecham, S.A; 1998. p. 2317-2327.
- 301.Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 1975; 25 (49):229-35.
- 302.Papapanou, P.N.; Lindhe, J. Epidemiología de la enfermedad periodontal. En: En: Lindhe,J.; Karring, T.; Lang, N.P. (Eds). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2000. pp. 69-101.
- 303.Galván Guerrero J, Andrés de Llano J, Blanco-Moreno Lueje J, Ardura Fernández J. Sistemas simplificados de examen periodontal. *Actualización. Periodoncia* 2002; 12(1): 7-18.
- 304.García Nuñez, J.A.; Cuadrado Alonso, J. Epidemiología e Índices Periodontales. En: Bascones-Martínez, A. (Ed). *Tratado de Odontología*. Tomo III. 1ª Ed. Madrid: Smithkline Beecham, S.A.; 1998. pp. 3337-3352.
- 305.SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. 2014. Disponible en: [www.seom.org](http://www.seom.org). [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las cifras del cancer 2014.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf)

- 306.Hahn SM, Glatstein E. Principios de Radioterapia. En: Kasper DL, Fanci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (Eds). Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª ed. Méjico DF: McGraw-Hill Interamericana; 2006: 540-7
- 307.Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, Matsuura Yoshimoto K, Yamabe K, Sugiura Y et al. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2009; 17(5):581-7.
- 308.Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs.* . 2011;27(4):1–16.
- 309.Hernández Fernández A. Estado de Salud Oral de los Pacientes que van a ser sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en La Región de Murcia. Murcia: Universidad de Murcia, 2007.
- 310.Ruiz Roca JA. Estado de Salud Bucodental de los Pacientes con Leucemia que van a ser sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en La Región de Murcia, Murcia: Universidad de Murcia; 2010.
- 311.Jiménez García C. Estado de salud bucodental de los pacientes con mieloma múltiple, antes o durante el tratamiento con ácido zoledrónico: estudio piloto en la Región de Murcia. Murcia: Universidad de Murcia; 2014.
- 312.Roldán Chicano R. Programa Preventivo de Salud Oral en una población de Discapacitados Psíquicos de la Región de Murcia: Estudio a dos años. Murcia: Universidad de Murcia; 2011.
- 313.Martínez López F. Prevalencias de patología en una población que acude a un gabinete dental. Estudio retrospectivo. Murcia: Universidad de Murcia; 2008.
- 314.Eustaquí Raga, MªV. Estudio epidemiológico de salud oral de adultos. Comunidad valenciana, 2006. Valencia: Universidad de Valencia, 2008.
- 315.Montero Martín J. Calidad de vida oral en población general (tesis doctoral). Granada: Universidad de Granada;2006.
- 316.López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, et al., editors. Situación del cáncer en España: incidencia. *Anales del sistema sanitario de navarra*; 2004: SciELO Espana.
- 317.Antunes, Spídola H.; Mello de Azevedo, A.; da Silva Bouzas, L.F.; Esteves Adão, C.A.; et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. *Blood.* 2007; 109(5): 2250-2255.
- 318.Melkos B, Massenkeil G, Arnold R, Reichart, R. Dental treatment prior to stem cell transplantation and its influence on the posttransplantation outcome. *Clinical oral investigations*, vol. 7, no. 2, pp. 113–115, 2003.
- 319.Coracin FL, Santos PSdS, Gallottini MH, Saboya R, Musqueira PT, Barban A, et al. Oral health as a predictive factor for oral mucositis. *Clinics.* 2013;68(6):792-6.



320. Cabanes A., Pérez-Gómez B., Aragonés N., Pollán M., López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, 2009, pag:10-11
321. Rotemberg Wilf Enrique, Smaisik Frydman Karinna. Manifestaciones periodontales de los estados fisiológicos de la mujer. *Odontostomatología* [revista en la Internet]. 2009 Nov [citado 2015 Oct 22]; 11(13): 16-26. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392009000200003&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392009000200003&lng=es).
322. INE Instituto Nacional de Estadística) Población España (46.072.834) ([www.ine.es](http://www.ine.es)) (consultado el 15 de Mayo de 2015).
323. Bladé Creixentí, J.; San Miguel Izquierdo, F. Gammapatías Monoclonales. En: Farreras Valentín, P.; Rozman, C. (Eds). *Medicina Interna*. Vol II. 15ª ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004. pp. 1758-1767.
324. Longo, D. L.; Anderson, K. C. Trastornos de las células plasmáticas. En: Kasper, D. L.; Fanci, A. S.; Longo, D. L.; Braunwald, E.; Hauser, S. L.; Jameson, J. L. (Eds). *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. Méjico DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006. pp. 735-742.
325. Hoppe, R. T.; Constine, L. S.; Qazi, R. Enfermedad de Hodgkin y Linfoma no hodgkiniano. En: Rubin, P. (Ed). *Oncología Clínica. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes*. 8ª ed. Madrid: Elsevier Science; 2003. pp. 300-335.
326. Memoria del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. (citado 12 de Junio de 2013) Disponible en: [www.ont.es](http://www.ont.es)
327. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A, et al. (2011) The EBMT activity survey 2009: Trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*;46:485-501.
328. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation A Global Perspective. *JAMA Medical Association*. 2010;303(16):1617-1624. □: the journal
329. O'Brien SN, Blijlevens NM, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:438-72.
330. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000;110:292-9.
331. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, Eberly S, Raubertas RF, Lipp J, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J Clin Oncol*. 1999;17:2446-53.
332. Vela-Ojeda, J., et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced intensity versus myeloablative conditioning regimens for the treatment of leukemia. *Stem cells and development*, 2004, vol. 13, no 5, p. 571-578.

333. Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:1–10.
334. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol*. 2003;39:91-100
335. Armitage, J. O.; Longo, D. L. Neoplasias Malignas de las Células Linfoides. En: Kasper, D. L.; Fanci, A. S.; Longo, D. L.; Braunwald, E.; Hauser, S. L.; Jameson, J. L. (Eds). *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. Méjico DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006. pp. 719-734.
336. Cervantes Requena, F.; Castro-Malaspina, H. Síndromes Mieloproliferativos Crónicos. En: Farreras Valentín, P.; Rozman, C. (Eds). *Medicina Interna*. Vol II. 15ª ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004. pp. 1706-1716.
337. Ribera-Santassusana, J. M.; Ortega Aramburu, J. J.; Sierra Gil, J.; Brunet Mauri, S.; Sanz Alonso, M. A. Leucemias agudas. En: Farreras Valentín, P.; Rozman, C. (Eds). *Medicina Interna*. Vol II. 15ª ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004. pp. 1690-1706.
338. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol*. 1999;35:132-137.
339. Bhatia S. Long-term health impacts of hematopoietic stem cell transplantation inform recommendations for follow-up. *Expert review of hematology*. 2011;4(4):437-454. doi:10.1586/ehm.11.39.
340. Barrach RH, de Souza MP, da Silva DP, Lopez PS, Montovani JC. Oral changes in individuals undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2014.04.004>
341. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
342. Fernandes LL, Torres SR, Souza GGL, Junior, EL, Vasconcellos AC, et al. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer*. 2014 Jan;22(1):15-21
343. Zunino S, Araneda L, Rojas R. Manifestaciones orales en pacientes pediátricos leucémicos. *Rev Fac Odontol Univ Chile* 2001; 19(1):33-43.
344. Martínez Tello AMª. Valoración del estado bucodental de pacientes con diabetes mellitus. Valencia: Universitat de Valencia, 2007.
345. Santos Martí J, Rubio García B, Santos Bistué C, Rubio Calvo E. Índices epidemiológicos de caries de la población escolar atendida en el Centro de Salud de Barbastro. *Avances en odontoestomatología*. 2005;21(1):355-60.
346. Llodra Calvo Juan Carlos, Bravo Pérez Manuel, Cortés Martinicorena Francisco Javier. Encuesta de Salud Oral en España (2000). RCOE [revista en la Internet]. 2002 Mar [citado 2015 Mayo 06] ; 7(esp): 19-63. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1138-123X2002000200003&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2002000200003&lng=es).

- 347.LLodra Calvo JC, Bourgeois D. Estudio prospectivo Delphi. La salud bucodental en España 2020. Tendencias y objetivos de salud oral. Fundación Dental Española (ed); Madrid: 2009.
- 348.Bravo Pérez, M.; Casals Peidró, E.; Cortés Martinicorena, F.J.; Llodra Calvo, J.C. Encuesta de salud oral en España 2005. RCOE (Revista del Ilustre Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España). 2006; 11: 409-456.
- 349.Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. Supportive care in cancer. 2010;18(8):1007-21.
- 350.Blasco Sansano R, Castellar Ponce MD, Llorca Salort N, Alastuey M, Escosa L, Planas E. Estudio sobre los factores de riesgo de caries y evaluación de un test indicador del pH y revelado de la placa y la capacidad tampón de la saliva. Rev Pediatr Aten Primaria. 2009;11:33-47.SOL
- 351.Yamagata K, Onizawa K, Yoshida H, Yamagata K, Kojima Y, Koike K, et al. Dental management of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant. Pediatric hematology and oncology. 2006;23(7):541-8.
- 352.McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa MEP, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Supportive Care in Cancer. 2013;21(11):3165-77.
- 353.Miralles L, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Bautista D, Lambes F, Grau D. Caries dental en diabéticos tipo 1: Influencia de factores sistémicos de la enfermedad en la instauración de la caries dental. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11:E250-60.
- 354.Cleverson P. Clinical assessment of oral mucositis and candidiasis compare to chemotherapeutic nadir in transplanted patients. Brazilian oral research, 2014, vol. 28, no 1, p. 1-7.
- 355.Llena-Puy C. The rôle of saliva in maintaining oral health and as an aid to diagnosis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E449-55.
- 356.Brand, H. S., Bots, C. P., Raber-Durlacher, J. E. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with haematopoietic stem cell transplantation. British dental journal, 2009, vol. 207, no 9, p. E17-E17.
- 357.Hull K. M. Kerridge I., Schifter M, Long-term oral complications of allogeneic haematopoietic SCT. Bone Marrow Transplantation, vol. 47, no. 2, 2012. pp. 265–270,
- 358.Sonis, S. T. Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. En American Society of Clinical Oncology educational book/ASCO. American Society of Clinical Oncology. Meeting. 2012.
- 359.Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al: Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 90: 39-47, 2000.

360. Karolewska E, Konopka T, Pupek M, Chybicka A, Mendak M. Antibacterial potential of saliva in children with leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105(6): 739-44.
361. Djuric, Milanko, et al. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Supportive care in cancer*, 2006, vol. 14, no 2, p. 137-146.
362. Soga, Y., et al. Progress of oral care and reduction of oral mucositis--a pilot study in a hematopoietic stem cell transplantation ward. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 2010, vol. 19, no 2, p. 303-307.
363. Van Strydonck DA, Timmerman MF, van der Velden U, van der Weijden GA (2005) Plaque inhibition of two commercially available chlorhexidine mouthrinses. *J Clin Periodontol* 32(3):305-309. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00681.x
364. Van Strydonck DA, Slot DE, Van der Velden U, Van der Weijden F (2012) Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. *J Clin Periodontol* 39(11):1042-1055. doi:10.1111/j.1600-051X.2012.01883.x
365. Peterson, DE, Lalla RV. Oral Mucositis: The New Paradigms. *Current opinion in oncology* 22.4; 2010: 318-322.
366. Kenny SA. Effect of two oral care protocols on the incidence of stomatitis in haematology patients. *Cancer Nurs* 1990;13:345-52.
367. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double blind, placebo controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil based chemotherapy induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2008;112(7):1600-6.
368. Cheng K. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *European Journal of Oncology Nursing*. 2004;8(4):341-9.
369. Sedighi I, Molaee S, Amanati A, Khoeinipourfar H, Nouri S. Antimicrobial Activity of Natural Honey: Topical Application of Pure Natural Honey in Prevention of Chemotherapy Induced Oral Mucositis. *Journal of Comprehensive Pediatrics*, 2013, vol. 3, p. 138-142.
370. Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether D et al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4:89-95.
371. Cheng, K. K. F., et al. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *European journal of cancer*, 2001, vol. 37, no 16, p. 2056-2063.
372. Cheng, K. K.; Chang, A. M.; Yuen, M. P. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial

- comparing two protocols of oral care. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990), 2004, vol. 40, no 8, p. 1208.
373. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, Mac Phail L et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996;23:921-7.
374. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2630-3.
375. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 154-61.
376. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K and Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14(6): 528-532.
377. Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JL, de Vries EG. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res* 2006; 85: 690-700.
378. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT, Macdonald JS, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1990;69(3):331-8.
379. Ferretti GA, Ash RC, Brown AT, Parr MD, Romond EH, Lillich TT. Control of oral mucositis and candidiasis in marrow transplantation: a prospective, double-blind trial of chlorhexidine digluconate oral rinse. *Bone Marrow Transplant* 1988; 3: 483-93.
380. Soares AF, Aquino AR, Carvalho CH, Nonaka CF, Almeida D, Pinto LP. Frequency of oral mucositis and microbiological analysis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with 0.1 2% chlorhexidine gluconate. *Braz Dent J* 2011; 22: 312-16.
381. Dodd, Marylin J., et al. Radiation-Induced Mucositis: A Randomized Clinical Trial of Micronized Sucralfate Versus Salt & Soda Mouthwashes: ORIGINAL ARTICLE. *Cancer investigation*, 2003, vol. 21, no 1, p. 21-33.
382. Madan Kumar P, Sequeira P, Shenoy K, Shetty J. The effect of three mouthwashes on radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck malignancies: A randomized control trial. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2008;4(1):3.
383. Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maíz A. Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chil*. 2011;139:373-81.
384. Jo KS, Kim NC. Incidence and Factors Influencing Oral Mucositis in Patients with Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Korean Academy of*

- Nursing. 2014;44(5):542-51.
385. Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H, Wood R. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS One*. 2014; 9: e91733. doi: 10.1371/journal.pone.0091733. pmid:24614512
386. Pels E. Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Contemp Oncol* 2012;16:12-5.
387. Lima V, Vidal FD, Rocha FA, Brito GA and Ribeiro RA: Effects of tumor necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide on alveolar bone loss in short-term experimental periodontal disease in rats. *J Periodontol* 75: 162-168, 2004.
388. Suresh AV, Varma PP, Sinha S, Deepika S, Raman R, Srinivasan M, et al. Risk-scoring system for predicting mucositis in patients of head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy[rssm-hn]. *J Cancer Res Ther*. 2010 Oct-Dec;6(4):448-51
389. Ye, Y, Carlsson G, Agholme M. B. et al., Oral bacterial community dynamics in paediatric patients with malignancies in relation to chemotherapy-related oral mucositis: a prospective study, *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 19, no. 12; 2013. pp. 559–567.
390. Owlia F, Kazemeini SK, Gholami N. Prevention and Management of Mucositis in Patients with Cancer: a Review Article. *Iran J Cancer Prev*. 2012; 5(4):216-20.
391. El-Housseiny AA, Saleh SM, El-Masry AA and Allam AA: The effectiveness of vitamin 'E' in the treatment of oral mucositis in children receiving chemotherapy. *J Clin Pediatr Dent* 31: 167-170, 2007.
392. Barber C, Powell R, Ellis A and Hewett J: Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs. Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 15: 427-440, 2007.
393. Hashemi A, Bahrololoumi Z, Khaksar Y, Saffarzadeh N, Neamatzade H, Foroughi E. Mouth-rinses for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in children: a systematic review. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2015;5(2); pp.106-112.
394. Kamsvag – Magnusson, Tove, et al. Parents and children's perceptions of distress related to oral mucositis during haematopoietic stem cell transplantation. *Acta Paediatrica*, 2014, vol. 103, no 6, p. 630-636.
395. Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. *Journal of pain and symptom management*. 2012; 44: 64–73.

396. Van der Rijt CCD, van Zuijlen L. Estudios sobre la atención de apoyo en la mucositis oral: aleatorio o aleatorio? *Eur J Cancer*. 2001; p: 1971-5 .
397. Svanberg A, Öhrn K, Birgegård G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition—a randomised controlled trial. *Journal of clinical nursing*, 2010, vol. 19, no 15-16, p. 2146-2151.
398. Breivik H et al. Assessment of pain. *British journal of anaesthesia*, 2008, vol. 101, no 1, p. 17-24.
399. Bandieri E, Sichetti D, Luppi M et al. Is pain in haematological malignancies under-recognised? The results from Italian ECAD-O survey. *Leukemia Res* 2010; 34: e334–e335.
400. Mañas A, Palacios A, Contreras J, Sánchez-Magro I, Blanco P, et al.. Incidence of oral mucositis, its treatment and pain management in patients receiving cancer treatment at Radiation Oncology Departments in Spanish hospitals (MUCODOL Study). *Clin Transl Oncol* 2009;11:669-676.