



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA,
ESTOMATOLOGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA
FÍSICA

Estado de salud bucodental y presencia de lesiones
orales de enfermedad injerto contra hospedador
(EICH) en pacientes sometidos a trasplante alogénico
de progenitores hematopoyéticos en la Región de
Murcia

Dña. Silvia Martínez Millán
2015



UNIVERSIDAD
DE MURCIA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS
SOCIOSANITARIAS

D. Manuel Canteras Jordana, Doctor en Matemáticas,
Catedrático de Bioestadística en el Área de Conocimiento de
Medicina Preventiva y Salud Pública en el Departamento de
Ciencias Socio-Sanitarias de la Universidad de Murcia,

AUTORIZA:

La presentación de la Memoria de Tesis Doctoral **“Estado de salud bucodental y presencia de lesiones orales de enfermedad injerto contra hospedador (EICH) en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hemtopoyéticos”** realizada por D^a Silvia Martínez Millán, bajo mi inmediata dirección en el Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, y que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Murcia, 3 de noviembre de 2015

A handwritten signature in black ink, reading "M. Canteras", with a horizontal line underneath.



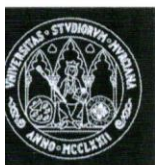
UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. JUAN ANTONIO RUIZ ROCA, Doctor de Universidad del Área de Estomatología, en el Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "RELACIÓN DE VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS MANDÍBULARES DE LA ORTOPANTOMOGRFIA EN PACIENTES CON TRASTORNOS TEMPOROMANDIBULARES", realizada por D^a. EVA KATIUSKA LINARES TOVAR, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 3 de NOVIEMBRE de 2015





UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Ricardo Elías Oñate Sánchez, Profesor Titular de Universidad del Área de Estomatología en el Departamento de Dermatología, Estomatología, Radiología y Medicina Física, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estado de salud bucodental y presencia de lesiones orales en enfermedad injerto contra hospedador (EICH) en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la Región de Murcia", realizada por D^a. Silvia Martínez Millán, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 30 de Octubre de 2015





UNIVERSIDAD DE MURCIA

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

TESIS DOCTORAL

**“Estado de salud bucodental y presencia de lesiones
orales de enfermedad injerto contra hospedador (EICH)
en pacientes sometidos a trasplante alogénico de
progenitores hematopoyéticos en la Región de Murcia”.**

Silvia Martínez Millán

2015

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por enseñarme que el esfuerzo siempre conlleva recompensa, que la familia es lo más importante y que siempre hay que aspirar al máximo. Por todo lo que hacen a diario por nosotros.

A mis directores de tesis: Prof. Dr. D. Ricardo E. Oñate Sánchez, por encontrar un hueco en su apretada agenda para las correcciones de última hora. Prof. Dr. D. Manuel Canteras Jordana, por hacer magia con los números para dar sentido a tantos datos. Prof. Dr. D. Juan Antonio Ruíz Roca, porque sin su gran trabajo esta tesis nunca habría sido posible, gracias por tanto esfuerzo y noches en vela.

A mi hermana Susana, por empujarme a seguir adelante en este proyecto.

A mi hermana Cristina, por ser mi hematóloga de cabecera y descifrarme el mundo de las enfermedades hematológicas. Sin ella aún no comprendería la mitad de este trabajo.

A Diego, mi marido, por ser la vela del barco y mi apoyo incondicional.

A mis hijos, Patricia y Jorge, que son el sol y la luna de mis días. Porque me lo dan todo sin pedir nada a cambio. Espero que sepan perdonarme por estos largos ratos que no les he dedicado.

A los Doctores Pons, Miras, Vargas y la Doctora Ortíz, los mejores especialistas en trasplante hepático, por todo el conocimiento que me han transmitido, por dejarme formar parte de su equipo y por hacerme sentir que mi trabajo es importante.

A mis compañeros de trabajo, por pasar juntos los buenos y los malos momentos y por ser eso, compañeros.

A todos mis pacientes, por confiar en mí y compartir conmigo sus miedos y alegrías.

Y a todos los que han formado parte de mi vida personal y profesional, porque entre todos han hecho que esté donde estoy ahora.

Gracias.

**A mis hijos Patricia y Jorge,
porque hacéis que quiera ser mejor persona.**

A Diego, por compartir su vida conmigo.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	15
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	19
II.1. Trasplante de progenitores hematopoyético (TPH).....	21
II.2. Tipos de TPH.....	24
II.3. Etapas del TPH.....	29
II.4. Complicaciones del TPH.....	30
II.5. EICH.....	32
II.5.1. Definición.....	32
II.5.2. Evolución histórica.....	34
II.5.3. Clasificación.....	35
II.5.3.1. EICH aguda.....	35
II.5.3.2. EICH crónica.....	36
II.5.4. Manifestaciones clínicas de la EICH aguda y crónica	37
II.5.4.1. EICH aguda.....	37
II.5.4.2. EICH crónica.....	38
II.5.5. Epidemiología.....	42
II.5.6. Fisiopatología/ Etiopatogenia.....	44
II.6. Profilaxis de la EICH.....	46
II.7. Diagnóstico diferencial y protocolo de diagnóstico.....	54
II.8. Protocolo de tratamiento.....	57
II.8.1. Tratamiento de la EICH aguda.....	58
II.8.1.1. Tratamiento de primera línea.....	58
II.8.1.2. Tratamiento de segunda línea.....	58

II.8.2. Tratamiento de la EICH crónica.....	59
II.8.2.1. Tratamiento de primera línea.....	59
II.8.2.2. Tratamiento de segunda línea.....	60
II.9. Pronóstico de la EICH.....	63
II.10. Consideraciones odontológicas después del TPH.....	64
III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	67
III.1. Justificación.....	69
III.2. Objetivos.....	71
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	73
IV.1. Material.....	75
IV.1.1. Población a estudio.....	76
IV.1.2.Exploración clínica.....	77
IV.1.3. Exploración radiológica.....	80
IV.2. Método.....	81
IV.2.1.Recogida de datos.....	81
IV.2.2. Análisis estadístico.....	95
IV.2.2.1. Estudio descriptivo.....	95
IV.2.2.2. Estudio analítico.....	95
IV.3.Anexo de historia clínica	97
V. RESULTADOS.....	103
V.1. Estudio descriptivo de las variables.....	105
V.1.1. Variables generales.....	106
V.1.1.1. Género.....	106
V.1.1.2. Edad.....	106

V.1.1.3. Patología cariosa.....	108
V.1.1.3.1. N° de Caries.....	108
V.1.1.3.2. N° de Ausencias.....	109
V.1.1.3.3. N° de Obturaciones.....	111
V.1.1.3.4. Índice CAO.....	113
V.1.1.3.5. Índice CAOM.....	113
V.1.1.3.6. Índice de Restauración.....	115
V.1.1.4. Patología periodontal.....	116
V.1.1.4.1. Índice de higiene oral.....	116
V.1.1.4.2. Índice CPITN.....	118
V.1.1.5. Patología salival.....	120
V.1.1.5.1. TSG I.....	120
V.1.1.5.2. TSG II.....	121
V.1.1.6. EICH oral o sistémico.....	121
V.2. Estudio analítico de datos. Estadística inferencial.....	122
V.2.1. Edad con:.....	122
V.2.1.1. Patología cariosa.....	122
V.2.1.2. Índice de Placa.....	123
V.2.2. Patología cariosa con:.....	124
V.2.2.1. Índice de Placa.....	124
V.2.2.2. TSG I y TSG II.....	125
V.2.3. Índice de Placa con:.....	126
V.2.3.1. CPITN del sextante I.....	126
V.2.3.2. CPITN del sextante II.....	127
V.2.3.3. CPITN del sextante III.....	128
V.2.3.4. CPITN del sextante IV.....	129

V.2.3.5. CPITN del sextante V.....	130
V.2.3.6. CPITN del sextante VI.....	131
V.2.4. EICH oral con:.....	132
V.2.4.1. TSG I y TSG II.....	132
V.2.4.2. Índice de Placa.....	134
V.2.4.3. Índices de patología cariosa.....	135
V.2.5. EICH sistémico con:.....	135
V.2.5.1. TSG I y TSG II.....	137
V.2.5.2. Índice de Placa.....	138
V.2.5.3. Índices de patología cariosa.....	139
 VI. DISCUSIÓN.....	 141
VI.1. Generalidades.....	143
VI.2. Variables generales.....	145
VI.2.1. Género.....	145
VI.2.2. Edad.....	145
VI.3. Patología cariosa.....	147
VI.3.1. N° de Caries.....	147
VI.3.2. N° de Ausencias.....	150
VI.3.3. N° de Obturaciones.....	153
VI.3.4. Índices de Caries.....	155
VI.3.4.1. Índice CAO.....	155
VI.3.4.2. Índice CAOM.....	157
VI.3.4.3. Índice de Restauración.....	159

VI.4. Patología periodontal.....	163
VI.4.1. Índice de Placa.....	168
VI.4.2. Índice CPITN.....	170
VI.5. Patología salival.....	171
VI.6. EICH oral o sistémico.....	176
VI.6.1. EICH y TSG.....	178
VI.6.2. EICH e IP.....	179
VI.6.3. EICH y caries.....	180
VI.6.4. EICH y obturaciones.....	181
VII. CONCLUSIONES.....	183
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	187

ABREVIATURAS.

A: ausencias
ADN: ácido desoxirribonucleico
AIR: acondicionamiento de intensidad reducida
Alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
AMA. Acondicionamiento mieloablativo
ARN: ácido ribonucleico
ATG:
Auto-TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo
C: caries
CaE: carcinoma embrionario
CMV: citomegalovirus
CPH: complejo principal de histocompatibilidad
CPITN: Índice de necesidades de tratamiento periodontal comunitario
CR: cocientes de riesgo
CyA: ciclosporina A
dl: decilitros
DLT: depleción de linfocitos T
DNE: donante no emparentado
DT: desviación típica
EICH: enfermedad injerto contra hospedador
EICHa: enfermedad injerto contra hospedador aguda
EICHc: enfermedad injerto contra hospedador crónica
FDA: Food and Drug Administration
FDI: Federación Odontológica Internacional
G-CSF: factores estimulantes de colonias granulocíticas
GI: gastrointestinal
GOT: Transaminasa glutámico oxalacética
GPT: Transaminasa glutámico-pirúvica
GS: glándulas salivales
Gy: Gray
HLA: antígeno de histocompatibilidad
IC: intervalo de confianza
Ig: inmunoglobulina
IFN: interferón
IL: interleukina
IMRT: intensity-modulated radiation therapy (terapia de radiación de intensidad modulada)
INE: Instituto Nacional de Estadística
IP: índice de placa
IPC (CPI): índice periodontal comunitario
IR: índice de restauración
IV: intravenoso
Kg: kilogramos
LH: linfoma de Hodking
LLA: leucemia linfóide aguda
LLC: leucemia linfóide crónica
LMA: leucemia mieloide aguda
LMC: leucemia mieloide crónica
LNH: linfoma no Hodking

LLOM: mucosa oral del labio inferior
mg: miligramos
ml: mililitros
MM: mieloma múltiple
MMF: micofenolato de mofetilo
MO: médula ósea
MPA: ácido micofenólico
MRT: mortalidad relacionada con el tratamiento
MTX: metotrexate
NT: necesidades de tratamiento
O: obturaciones
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPG: ortopantomografía
PB: placa bacteriana
PH: precursores hematopoyéticos
PUVA: Psoralen + Rayos UVA
QT: quimioterapia
RAR: raspado y alisado radicular
RCT: receptor de células T
RICH: reacción injerto contra huésped
RT: radioterapia
SCU: sangre de cordón umbilical
SP: sangre periférica
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TC: tomografía computadorizada
TNF: factor de necrosis tumoral
TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
TPSP: trasplante de progenitores de sangre periférica
TSG: test de saliva global
TSG I: test de saliva global basal
TSG II: test de saliva global estimulada
UVA: radiación ultravioleta
VEB: virus de Epstein-Barr
VHZ: virus herpes zoster
VO: vía oral
VPN: valor predictivo negativo
VPP: valor predictivo positivo

I. INTRODUCCIÓN.

I. INTRODUCCIÓN.

En el año 1957, el profesor Donald Thomas, galardonado con el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1990, publicó sus estudios sobre la utilización del tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia intensivas, en pacientes afectados de leucemia aguda, y la posterior infusión intravenosa de médula ósea. Al año siguiente, el profesor Georges Mathé administró médula ósea, vía endovenosa, a las víctimas de un accidente nuclear con el objetivo de conseguir la regeneración de ésta. Estas primeras experiencias en el trasplante de médula ósea hicieron posible observar que, la médula ósea que se administraba a estos pacientes, cuya hematopoyesis se encontraba seriamente afectada, era capaz de implantar y reconstituir esta función hematopoyética. Sin embargo, estas investigaciones dejaron de realizarse debido a que los pacientes sometidos a estos trasplantes fallecían a consecuencia de infecciones recurrentes, y a un cuadro clínico que se denominó enfermedad secundaria, y que no se había descrito hasta entonces (1).

Durante la década de los 60 se desarrollaron nuevas medidas de soporte que permitían el mantenimiento de pacientes con pancitopenias extremas y prolongadas. El profesor Jean Dausset, premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1980, descubrió el sistema mayor de histocompatibilidad, con lo que se dio explicación a muchos de los fracasos, hasta el momento desconocidos, de los trasplantes. Esto se demostró en experimentación animal, dado que sólo sobrevivían al trasplante de progenitores hematopoyéticos los animales que presentaban similitud con el donante en el complejo mayor de histocompatibilidad (2).

Gracias a estos avances, se realizó en Minneapolis, en 1968, el considerado como el primer trasplante de médula ósea de la era moderna, donde se trasplantó la médula ósea de un hermano con antígeno de histocompatibilidad (HLA) idéntico, a un paciente con una inmunodeficiencia congénita. A partir de esa fecha los avances en este campo han

sido constantes, y en este momento los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) son considerados como una de las mejores opciones de tratamiento, e incluso en muchos casos, el tratamiento de elección de diversas enfermedades hematológicas (2).

Para lograr el éxito del TPH, se consideraba que además de buscar la compatibilidad del HLA entre donante y receptor, era necesario que el paciente recibiera un tratamiento de preparación o acondicionamiento con dosis altas de radiaciones ionizantes y/o fármacos citotóxicos, con la intención de:

- Erradicar la población anómala que causaba la enfermedad
- Crear espacio en la médula ósea del receptor para que los precursores hematopoyéticos (PH) del donante pudieran anidar
- Inmunodeprimir al paciente para evitar un rechazo de los nuevos PH a través de su propio sistema inmune.

Esto ocasionaba múltiples complicaciones posteriores al trasplante derivadas de este tratamiento agresivo, y en ocasiones provocando incluso la muerte del paciente (1).

Actualmente se ha demostrado que este tratamiento de acondicionamiento no necesita cumplir los 3 objetivos anteriores en todos los casos, ya que con la administración de un tratamiento inmunodepresor potente que evite la situación de rechazo del injerto, se puede lograr el implante de los nuevos PH que irán sustituyendo progresivamente la hematopoyesis del receptor por la del donante. Esto hace innecesario el empleo de agentes citotóxicos a altas dosis que realicen los otros dos objetivos. Los trasplantes basados en este principio reciben el nombre de trasplantes con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) (1).

A no ser que el donante y el receptor sean genéticamente idénticos, los antígenos del injerto inducirán una respuesta inmunitaria de rechazo, y entre los efectos más importantes que provocan, se encuentra la aparición de la EICH, tanto oral como sistémica.(3)

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

II. 1. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH).

El “trasplante” es el proceso por el que se toman células, tejidos u órganos llamados “injertos” de un individuo y se ponen en otro, habitualmente diferente. El individuo que proporciona el injerto se denomina “donador o donante” y el que lo recibe, “receptor” o “huésped”. Un injerto que se trasplanta de un individuo al mismo individuo se denomina “autólogo” o “autoinjerto”. Un trasplante entre dos individuos genéticamente idénticos o singénicos (p. ej. gemelos monocigotos) se llama “isogénico” o “isoinjerto”, mientras que un injerto trasplantado entre dos individuos genéticamente diferentes pero de la misma especie se denomina “alogénico” o “aloinjerto”, que son los más frecuentes en la práctica clínica. Por último, un injerto trasplantado entre individuos de especies diferentes se llama “xenogénico” o “xenoinjerto” (3).

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento terapéutico introducido en la práctica clínica en las décadas de 1950-1960. Inicialmente, era un procedimiento realizado como último recurso en pacientes con enfermedad terminal. A partir de 1968, en relación al éxito de los trasplantes HLA idénticos en niños con inmunodeficiencia congénita, la técnica se ha establecido como un estándar para ciertas enfermedades hematológicas (4).

Para regenerar la médula ósea (MO), se administran precursores hematopoyéticos (PH) capaces de reconstituir una MO sana (5). El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TPH), consiste en la infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto, y constituye una terapéutica útil, y en muchas ocasiones única, para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas (6).

El objetivo primordial, para un trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos, es la sustitución del sistema hematopoyético enfermo por uno funcional, procedente de la médula ósea de un donante sano compatible. Los progenitores hematopoyéticos son los encargados de dar origen al total de las células hematológicas y los histiocitos, es decir, son sus precursores. Se puede sustituir o trasplantar tejido hematopoyético cuando éste no exista, sea defectuoso, o presente una enfermedad maligna que lo infiltre o que lo destruya directamente (1)

En el TPH, junto con los PH, se infunden al receptor otras células provenientes del donante, siendo las más importantes los linfocitos T. La importancia de estas células radica en que, por un lado, facilitan la implantación de los PH neutralizando los linfocitos T del receptor y evitando el rechazo del injerto, pero, por otro lado, reconocen antígenos menores de histocompatibilidad del receptor y reaccionan contra los tejidos del paciente. Esta reacción se llamó en un principio enfermedad secundaria y después recibió el nombre de “enfermedad injerto contra huésped” (aunque el término correcto sería hospedador) o EICH. Ésta es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en el paciente sometido a trasplante alogénico. (1)

La introducción del TPH en la práctica clínica no ha sido una tarea simple, pues a pesar de que la técnica para la obtención y administración de la médula ósea es un procedimiento relativamente sencillo, los problemas relacionados con el acondicionamiento del receptor, los estudios de histocompatibilidad, las alteraciones inmunes que aparecen en el período postrasplante, la prevención y el tratamiento de la enfermedad de injerto contra hospedador (EICH) y de las infecciones que pueden ocurrir después del trasplante, así como las medidas de aislamiento del enfermo, hacen del TPH uno de los más complejos dentro del campo de la trasplantología moderna (6).

La morbilidad y la mortalidad del TPH han disminuido en los últimos años gracias a los progresos en el conocimiento del sistema de histocompatibilidad para la selección más adecuada de la pareja donante-receptor, al empleo de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica, a la disposición y mejor empleo de un mayor número de medicamentos inmunosupresores, al uso más adecuado del soporte hemoterápico, a la incorporación de los factores de crecimiento hematopoyéticos (G-CSF) y, por supuesto, al desarrollo de métodos diagnósticos y antibióticos más efectivos para la profilaxis y tratamiento de las complicaciones infecciosas (7).

Las principales indicaciones del TPH alogénico en adultos son las leucemias agudas, tanto linfoblásticas como mieloblásticas, los síndromes mielodisplásicos y las aplasias medulares (1).

Las patologías que con más frecuencia precisan de TPH autólogo en adultos son el mieloma múltiple, linfomas y tumores sólidos germinales.

Todo TPH persigue uno de los dos objetivos siguientes (6):

- A) 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.
- B) 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).

II.2. TIPOS DE TPH.

Los trasplantes de MO se pueden clasificar de diferentes formas:

II.2.1. *Según el tipo de donante de los precursores hematopoyéticos podemos hablar de:*

- **Trasplante singénico:** la MO procede de un gemelo univitelino sano, por tanto, es idéntica desde el punto de vista genético, por lo que no existirán problemas de compatibilidad HLA o de grupo sanguíneo, lo que se traduce en una menor tasa de rechazo o enfermedad injerto contra hospedador (EICH). Sin embargo, es un tipo de trasplante excepcional, ya que es muy poco frecuente que un paciente tenga un hermano gemelo univitelino (6)
- **Trasplante alogénico:** en este caso las células madre proceden de otro individuo, compatible pero no idéntico. El trasplante alogénico fue posible gracias a la identificación y descripción del sistema HLA, el complejo mayor de histocompatibilidad (9).

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

- Donante emparentado:

Hermanos HLA idénticos: cada persona hereda un haplotipo de cada uno de sus progenitores; por ello, la posibilidad teórica de disponer de un hermano HLA idéntico es del 25 %. Es el tipo de donante ideal. Actualmente la mayoría de los trasplantes alogénicos se hacen con este tipo de donante (6).

Donantes haploideénticos: comparten un haplotipo del HLA con el paciente, pudiendo ser los padres, hermanos que compartan un haplotipo o hijos. Supone un riesgo mucho mayor de EICH, por lo que se realizan con depleción de linfocitos T (9).

- Donantes no emparentados (DNE): obtenidos a partir de los diversos registros internacionales de donantes de MO. Tendrán mejor resultado cuanto mayor coincidencia tengan los locus del HLA y aun así, tienen mayor riesgo de complicaciones (10). A pesar de la cantidad de donantes disponibles en el registro internacional, dado que hay gran variabilidad de combinaciones de antígenos HLA, es difícil encontrar uno para la mayoría de pacientes, particularmente para las minorías étnicas y raciales (6).

- **Trasplante autólogo:** las células madre proceden del propio paciente.

Estas se obtienen cuando el paciente ha respondido al tratamiento de su enfermedad, y antes del tratamiento de acondicionamiento para el trasplante. Es un procedimiento más sencillo que el trasplante alogénico, y el único posible cuando no existe donante compatible. El principal inconveniente del auto-TPH es que el riesgo de reaparición de la enfermedad es mayor (8)

Un auto-TPH posee varias ventajas respecto a un alo-TPH: no requiere de donante HLA compatible; carece de complicaciones de EICH; los periodos de convalecencia son más cortos, la reconstitución inmunológica es más rápida, hay menor toxicidad relacionada con el proceder, se puede realizar a pacientes de mayor edad (60 - 65 años), se necesita un número menor de células para la reconstrucción medular que en el trasplante alogénico y es una opción en pacientes que por diferentes causas no pueden recibir un trasplante alogénico (6).

Su principal desventaja es que posee tasas de recaída más elevadas, debido a la ausencia de efecto injerto contra tumor, que las células recolectadas pueden tener una calidad deficiente y que existe el riesgo de contaminación con células tumorales, aunque es menor con el uso de sangre periférica (SP) (6).

II.2.2. Según la fuente de obtención de progenitores, los trasplantes pueden proceder de Médula Ósea (MO), Sangre Periférica (SP) y Sangre de Cordón Umbilical (SCU) (10).

1) Médula ósea (MO): La obtención clásica de PH, realizada por medio de la punción en crestas ilíacas. 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 SP (9).

Como ventajas encontramos:

- Menor porcentaje de linfocitos del inóculo, con un menor riesgo de EICH que si procede de sangre periférica.

Como inconvenientes:

- Precisa anestesia para su obtención y ocasiona molestias secundarias a las múltiples punciones al donante.
- Se obtienen menor cantidad de progenitores, lo que conlleva mayor tiempo de recuperación hermatológica que con sangre periférica.

2) Sangre periférica (SP): La obtención de PH periféricos se realiza mediante un proceso de aféresis. Dado que la cantidad de células madre en SP es muy baja en situaciones normales, se administran factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) durante los días previos para provocar la salida de los PH a sangre periférica, aumentando su concentración.

Actualmente en España, prácticamente la totalidad de los trasplantes autólogos y el 70% de los alogénicos se realizan por este método.

Ventajas:

- Método menos agresivo para el donante
- Se recogen mayor número de células y por ello la recuperación hematológica e inmunológica es más rápida que con MO. Disminuyen las complicaciones y los tiempos de hospitalización (10).

Como inconveniente:

- El inóculo posee mayor número de linfocitos, lo que se traduce en mayor riesgo de EICH crónica.

3) Sangre de cordón umbilical (SCU): el cordón umbilical contiene de forma natural una gran concentración de células madre. Estas células pueden obtenerse tras el parto y ser criopreservadas en un banco para su eventual utilización. Ventajas de estas células:

- Facilidad de recolección
- Ausencia de riesgo para el donante
- Disponibilidad inmediata de las unidades criopreservadas
- Bajo riesgo de enfermedades transmisibles
- Posibilidad de aceptar cierto grado de incompatibilidad HLA, con escaso riesgo de EICH

Como inconvenientes encontramos:

- Escasa celularidad total
- Recuperación hematopoyética e inmune más lenta
- Ingresos hospitalarios más prolongados
- Frecuentes complicaciones infecciosas

II.2.3. Según las características del acondicionamiento empleado, el TPH puede ser

(9):

- **Mieloablativo (AMA):** quimioterapia de alta intensidad, acompañado o no de radioterapia. Es altamente agresivo con la hematopoyesis, y letal, de no mediar infusión de PH externos.
- **Intensidad reducida (AIR):** quimioterapia con fines inmunomoduladores. Su objetivo es lograr el prendimiento del injerto. Permite la recuperación autóloga de no mediar infusión de PH.

II.2.4. Según la manipulación del inóculo (6):

- *No manipulado.* Mayor riesgo de EICH.
- *Con eliminación de linfocitos T.* Menor incidencia de EICH, pero mayor riesgo de infecciones.
- *Con eliminación de células tumorales residuales (purging).*

II.3. ETAPAS DEL TPH.

La recuperación de la actividad hematológica e inmunológica se debe a la administración de PH, previamente obtenidos, ya sea de un donante (allogénico) o del propio paciente (autólogo) (9). Las etapas propias de un TPH se resumen en la siguiente tabla (9) (Tabla 1):

Acondicionamiento	Es la administración de QT y/o RT en altas dosis con el objetivo de: a) Eliminar las células tumorales. b) Permitir el prendimiento, evitando el rechazo del injerto en los alo-TPH. c) Facilitar el efecto injerto contra tumor (alo-trasplante).
Obtención de los PH	Procedimiento para obtener los PH, ya sea de MO, SP o SCU.
Manipulación del injerto	Procedimiento orientado a eliminar células tumorales ex vivo, eliminar linfocitos T, disminuir hematíes en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo clásico o disminuir los volúmenes que se van a criopreservar. Es optativo según cada caso particular.
Infusión de PH	Los PH son infundidos por vía intravenosa al paciente. Esto constituye el día 0 del TPH.
Aplasia post-trasplante	Período post-infusión en que el paciente se encuentra aplásico, sin producir elementos figurados. Como cursa con agranulocitosis prolongada, requiere de cuidados en unidades especializadas para su soporte.
Recuperación hematológica (prendimiento)	A partir del día 10 a 14 post-infusión de PH aparecen los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas propias del paciente.
Recuperación inmune	Período aproximado de 6 meses post-trasplante, en que demoran en recuperarse las subpoblaciones de linfocitos T, B y la producción de inmunoglobulinas.

Tabla 1.Etapas del TPH.

II.4. COMPLICACIONES DEL TPH.

Las complicaciones del TPH pueden ser muchas y muy variadas, dependiendo de múltiples factores, entre los destacan (11):

- Tipo de TPH: tienen más complicaciones los trasplantes alogénicos que los autólogos.
- Enfermedad de base: más problemas en las enfermedades neoplásicas.
- Situación de la enfermedad: peor cuanto más avanzada esté.
- Tratamiento de acondicionamiento: según la intensidad y los esquemas empleados.
- Edad y condición física del paciente.

En general, las **complicaciones del TPH** se clasifican en función del periodo de presentación, pudiéndose considerar tres fases (11):

1. Fase de acondicionamiento y aplasia medular. Dura entre 3 y 5 semanas y es el tiempo que tarda en recuperarse la función medular. Las complicaciones incluyen las directamente derivadas del tratamiento de acondicionamiento y las producidas por la situación de aplasia.

En cuanto a las complicaciones generales derivadas del acondicionamiento o terapia de inducción, éstas dependen del tipo e intensidad del mismo, y suelen ser toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, mucositis, esofagitis, gastroenteritis, pancreatitis), toxicidad urológica (cistitis hemorrágica, insuficiencia renal aguda), toxicidad hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal hepática) (11).

En cuanto a la aplasia medular, el riesgo de infección es inversamente proporcional a la cifra de neutrófilos y directamente proporcional a la duración de la neutropenia. Otros factores favorecedores son la mucositis y los catéteres venosos. Los patógenos más frecuentes son bacterias GRAM + y GRAM -, *Candida spp.* y virus herpes simple. A consecuencia de la trombopenia, habrá mayor riesgo de

hemorragia que se previene mediante transfusiones. Se produce anemia que de igual manera debe tratarse con soporte transfusional.

2. **Fase postrasplante inmediata.** Esta fase incluye el periodo comprendido entre la recuperación de la función medular y los 3 meses postrasplante, y se caracteriza fundamentalmente por dos tipos de complicaciones: infecciones y EICH aguda.

Las infecciones más frecuentes en este periodo son las fúngicas (*Aspergillus spp.*) y las víricas (CMV, VHZ,...) favorecidas por la inmunosupresión postrasplante y la aparición de EICH aguda en caso de producirse y su tratamiento.

De la EICH aguda se hablará más adelante.

3. **Fase tardía.** Es la que va desde los 3 meses postrasplante hasta el año, que es cuando se reconstituye el sistema inmunitario del paciente. En esta etapa aparecen como complicaciones las infecciones y EICH crónica.

Las infecciones en este periodo se producen como consecuencia del tratamiento inmunosupresor para tratar la EICH crónica y están ocasionadas por bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), *Aspergillus*, *Pneumocystis carinii*, VVZ,...

De la EICH crónica trataremos más adelante.

II.5 EICH

II.5.1.DEFINICIÓN.

Con la aparición de los TPH se consiguió mejorar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades donde la capacidad hematopoyética se encontraba alterada. Sin embargo, una gran parte de los pacientes que recibían este tratamiento sufrían tras el trasplante un proceso denominado *enfermedad secundaria*, donde aparecían lesiones en diferentes órganos ocasionados por el sistema inmunitario del donante y que atacaba a los tejidos del receptor de dicho trasplante ocasionándole daños que variaban en intensidad y extensión, pudiendo ocasionar la muerte del individuo.

Este daño se seguía dando a pesar de la compatibilidad de HLA entre donante y receptor, luego debía de haber algo más que produjese esta situación. Esta patología era el resultado de la infusión de linfocitos T del donante junto con los PH, lo que producía una activación de estos linfocitos al entrar en contacto con los tejidos del receptor, dañándolos. Finalmente, a esta reacción se la denominó *Enfermedad Injerto Contra Hospedador* (EICH) (1).

La enfermedad injerto contra hospedador/ huésped (EICH) consiste en un grupo de manifestaciones clínicas e histológicas provocadas por la reacción de células inmunocompetentes de un tejido trasplantado (injerto) que interaccionan con tejidos de un receptor inmunosuprimido (huésped), originando lesión en los mismos. El término reacción injerto contra huésped (RICH) se refiere a la reacción inflamatoria montada por las células del donador en contra de un órgano específico (piel, hígado, aparato gastrointestinal). La EICH es entonces, un síndrome clínico compuesto por la suma de estas reacciones en un individuo determinado. (1)

La EICH es una reacción resultante del reconocimiento de los antígenos del receptor, como extraños, por parte de los linfocitos T del donante. Esto puede suceder en

el trasplante alogénico, mientras que en el trasplante autólogo puede darse una clínica similar, aunque generalmente de menor gravedad, denominada Síndrome del Injerto. (7)

Para que ocurra dicha complicación deben de aparecer las siguientes condiciones:

1. El implante debe contener células inmunocompetentes.
2. El receptor debe tener aloantígenos que difieran de los del donante, o reconocer autoantígenos de forma inadecuada.
3. El receptor debe ser incapaz de producir respuesta inmune contra el injerto.

II.5.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA.

En 1963, Mathé y cols. describieron por primera vez la EICH, al tiempo que observaron la primera evidencia de una supervivencia duradera de un paciente con leucemia aguda que había sido sometido a un injerto.

Billingham en 1966 estableció los 3 postulados necesarios para que se produzca la EICH:

1. El injerto debe contener células inmunocompetentes: las células inmunocompetentes responsables de la EICH fueron reconocidas por Gowans hace más de 30 años como “linfocitos pequeños”. Más tarde, McGregor demostró que éstas derivaban de células madre de la médula ósea. Ahora sabemos que estas células inmunocompetentes corresponden a células T maduras del donador presentes en la médula ósea.
2. El receptor debe expresar antígenos tisulares no presentes en el donador: hoy en día se sabe que las diferencias antigénicas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) entre el donador y el receptor constituye el factor de riesgo clave para el desarrollo de la EICH.
3. El receptor debe cursar con algún grado de inmunosupresión que le haga incapaz de organizar una respuesta frente a las células trasplantadas: un individuo con un sistema inmune competente es capaz de establecer una respuesta en contra de las células T del donador y por lo tanto prevenir el desarrollo de la EICH. Esta condición de inmunosupresión requerida se encuentra con mayor frecuencia en pacientes trasplantados de médula ósea quienes reciben altas dosis de agentes inmunosupresores, quimioterapia y radioterapia previos al trasplante, aunque puede también observarse en otras situaciones.

(1) (6)

II.5.3. CLASIFICACIÓN.

En cuanto a las diferentes formas clínicas podemos encontrar (13):

II.5.3.1. EICH aguda: ocurre entre el 40-70% de los pacientes y es causa de muerte en más del 20% de los casos. Sus órganos diana son: la piel, el hígado y el intestino y sus manifestaciones clínicas estarán directamente relacionadas con ellos, apareciendo afecciones cutáneas y alteraciones hepáticas e intestinales acompañadas de síntomas concomitantes como fiebre, pérdida de peso, etc... (13). También pueden aparecer manifestaciones bucodentales por la afectación de las mucosas.

Existen unas Tablas en donde se expone de forma esquemática las distintas fases de gradación de EICH aguda:

Órgano	Grado	Características
Piel	+	Eritema maculopapuloso en <25% de superficie corporal ¹
	++	Eritema maculopapuloso en 25-50% superficie corporal
	+++	Eritrodermia generalizada
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación
Hígado	+	Bilirrubina entre 2 y 3 mg/dl
	++	Bilirrubina entre 3.1 y 6 mg/dl
	+++	Bilirrubina entre 6.1 y 15 mg/dl
	++++	Bilirrubina entre >15 mg/dl
Intestino	+	Diarrea 500-1000 ml/día (ó 30 ml/kg) ²
	++	Diarrea 1000-1500 ml/día (ó 60 ml/kg)
	+++	Diarrea >1500 ml/día (ó 90 ml/kg)
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal

Cálculo de extensión empleando la regla de los nueve: cabeza 9%; brazos 18% (9% cada uno con 4.5% cara anterior y 4.5% cara posterior); torso 36% (9% tórax anterior, 9% posterior, 9% abdomen anterior y 9% posterior); piernas 18% (con 4.5% cada sección: superior, inferior, anterior, posterior).

²Sólo aplicable a adultos.

Tabla 2. Grado de afección por órganos (2).

GRADO	Piel	Hígado	Intestino	AEG ¹
Grado I	+/++	y 0	y 0	0
Grado II	+/++/+++	y +	y/o +	+
	+++ aislada		o + por biopsia	
Grado III	++/+++	y ++/+++	y/o ++/+++	++
Grado IV	++/+++/++++	y ++/+++/++++	y/o ++/+++/++++	++/+++/++++

¹ AEG: Afección del estado general.

Glucksberg et al., 1974 (modificada).

Tabla 3. Gradación clínica de EICH aguda (2)

II.5.3.2. EICH crónica: es una afección multisistémica, que puede darse como continuación de una EICH aguda, presentarse tras la resolución de esta o aparecer *de novo*. Los órganos afectados con más frecuencia son: piel, boca, hígado, ojos, esófago y aparato respiratorio, por lo tanto las manifestaciones clínicas afectarán a estos órganos siendo preferentemente de carácter crónico. Se trata mediante corticoides a dosis elevadas y/o inmunosupresores (13).

Según la gravedad de las lesiones encontramos dos posibles clasificaciones de EICH crónica: la clásica, que la divide en limitada y extensa, y la actualizada por el Grupo de Consenso Internacional en EICHc que hace diferencias entre leve, moderada y grave (5).

Limitada	Afección cutánea localizada y/o disfunción hepática debida a EICH
Extensa	Afección cutánea extensa, o afección limitada de piel y/o hígado + alguno de los siguientes: - Afección ocular (test Schirmer <5mm) - Afección de glándulas salivares o mucosa oral, demostrada por biopsia labial - Histología hepática con hepatitis crónica agresiva, puentes de necrosis o cirrosis - Afección de otros órganos

Tabla 4. Gradación clásica de la EICH crónica (14)

Leve	1 o 2 órganos (excepto pulmón) sin repercusión funcional significativa (puntuación máxima de 1 en todos los órganos afectados)
Moderada	Al menos 1 órgano afecto con repercusión clínica funcional, pero no grave (puntuación máxima 2) ó >3 órganos sin repercusión funcional significativa (puntuación máxima de 1 en todos los órganos afectados)
Grave	Indica limitación funcional grave (puntuación 3 en cualquier órgano) Una puntuación >2 pulmonar se considera grave
Las formas moderada y grave requieren tratamiento sistémico, mientras que las formas leves pueden recibir tratamiento local/tópico	

Tabla 5. Gradación actualizada de la EICH crónica (14). (Adaptado de Filipovich et al., BBMT 2005)

II.5.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA EICH AGUDA Y CRÓNICA

II.5.4.1. EICH aguda.

En la **EICH aguda** los órganos diana fundamentales son la piel, el hígado y el intestino.

La afectación cutánea se suele presentar como exantema maculopapular en las palmas de las manos, plantas de los pies, región retroauricular, cara interna de los muslos y zona del escote. En los casos graves estas lesiones pueden extenderse y ocasionar una eritrodermia generalizada, pudiendo llegar a aparecer epidermólisis.

La afectación hepática cursa con ictericia, debido a una colestasis intrahepática.

La afectación intestinal suele presentarse como un cuadro de diarrea de intensidad variable, que incluso puede llegar a ser coleriforme.

Esta complicación aguda aparece en mayor medida y de manera más grave en pacientes de mayor edad y en los pacientes varones que reciben PH de una donante mujer, especialmente si éstas han tenido embarazos o han recibido transfusiones previas (aloinmunización). El principal factor de riesgo para padecer EICH aguda es la disparidad del sistema HLA entre donante y receptor, aunque no es el único (1).



Imagen 1. Lesiones de EICH en un paciente varón en el cuello y en la parte superior del pectoral.

Factor	Mayor riesgo de EICH aguda si:
Compatibilidad donante/receptor	Diferencias HLA o Donante no emparentado
Alo sensibilización del donante	Mujeres con embarazos previos o transfusiones
Edad del paciente y del donante	Mayor edad
Relación sexo donante/receptor	Donante mujer y receptor varón
Régimen de acondicionamiento	Mayor intensidad
Tipo de progenitores	Sangre periférica
Cantidad de linfocitos T del inóculo	Sin DLT ¹ >depleción parcial>depleción total
Si selección positiva CD34+	Mayor celularidad CD34+
Tipo de profilaxis de la EICH	No profilaxis>CyA o MTX>CyA+MTX>DLT
Grado de cumplimiento profilaxis	No administración de las dosis previstas
Medidas de aislamiento	Aislamiento LAF ² (sólo demostrado en aplasia medular)
Serología CMV	Receptor negativo y donante positivo
Descontaminación intestinal	Ninguna>selectiva>total

¹ Depleción de linfocitos T. ² Habitación con flujo laminar de aire filtrado

Tabla 6. Factores de riesgo de EICH aguda (2)

II.5.4.2. EICH crónica.

En esta fase de la EICH, encontramos clínicamente similitud con diversas enfermedades autoinmunes, como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico, la cirrosis biliar primaria, el esprue, la miastenia o el síndrome de Sjögren. Los órganos que con más frecuencia se ven afectados son la piel, boca, hígado, ojos, esófago y aparato respiratorio (1).

Comprobados	Posibles
Edad avanzada	Esplenectomía
Donante no emparentado o con diferencias HLA	Infección por virus del grupo herpes
LMC o AMG	Profilaxis con Prednisona
Donante mujer y receptor varón	↑ CD34+ (en TPSP)
PSP>MO>SCU	No profilaxis con MTX (en TPSP)
EICH aguda II-IV	Diferencias étnicas donante-receptor

Tabla 7. Factores de riesgo de EICH crónica (14)



Imagen 2. Manifestaciones de EICH crónica en ambos brazos.



Imagen 3. Paciente varón, de 44 años de edad, con manifestaciones faciales de EICHc.

Órgano o tejido	Diagnósticos	Manifestaciones
Piel	Poiquiloderma Líquen plano Cambios escleróticos Morfea Líquen escleroso	Despigmentación. Alteraciones sudoración. Ictiosis Hipo/ Hiperpigmentación. Eritema. Rash maculopapular. Prurito
Uñas		Distrofia. Uñas quebradizas, estrías. Onicosis. Pterigium ungueal. Pérdida ungueal
Cuero cabelludo y vello corporal		Alopecia. Lesiones papuloescamosas. Pelo fino, desigual, opaco. Canas precoces
Boca	Líquen plano Hiperqueratosis Esclerosis	Xerostomía. Mucocela. Atrofia mucosa. Pseudomembranas. Úlceras. Gingivitis. Mucositis. Eritema. Dolor
Ojos		Sequedad, dolor, sensación de cuerpo extraño. Conjuntivitis cicatricial. Queratoconjuntivitis seca. Queratopatía punctata. Fotofobia. Hiperpigmentación periorbitaria. Blefaritis
Genitales	Líquen plano Estenosis vaginal	Erosiones, fisuras. Úlceras
Tracto GI	Líquen plano Estenosis alta o 1/3 medio de esófago	Insuficiencia pancreática exocrina. Anorexia. Náusea, vómitos. Diarrea. Pérdida de peso. Retraso de crecimiento (niños)
Hígado		↑Bilirrubina o FA x2. ↑GOT o GPT x2
Pulmones	Bronquiolitis obliterante (BO) diagnosticada por biopsia	BO diagnosticada por pruebas funcionales respiratorias y radiología. BONO
Aparato locomotor	Fascitis Rigidez o contractura articular por esclerosis	Miositis. Polimiositis. Edema. Calambres. Artralgias o artritis
Sistemas hematopoyético e inmune		Trombopenia. Eosinofilia. Linfopenia. ↑ó↓ γ-globulinemia. AHAI o PTI
Otros		Derrame pleural o pericárdico, ascitis. Neuropatía periférica. Síndrome nefrótico. Miastenia gravis. Arritmias o cardiomiopatía

Tabla 8. Signos y síntomas de EICH crónica por órganos y tejidos (14).



Imagen 4. EICH en mucosa yugal retromolar.



Imagen 5. EICH en encía.



Imagen 6. EICH en ambas comisuras labiales.



Imagen 7. EICH en paladar.



Imagen 8. EICH en dorso lingual.

II.5.5. EPIDEMIOLOGÍA

La EICH es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea alogénico, y es la responsable de la muerte del 12 al 20% de los receptores de trasplantes, situándola muchos autores incluso cerca del 50%. Su incidencia varía del 18 al 56% dependiendo del régimen profiláctico previo y de diversos parámetros propios del paciente. La EICH aguda se presenta en el 40-70% de los pacientes sometidos a TPH alogénico, ocasionando la muerte en más del 20% de ellos, mientras que la EICH crónica la presentan el 20-50% de los pacientes que sobreviven a largo plazo.

Según los datos manejados por Ochs y cols. (15) y Filipovich y cols. (16) la incidencia exacta de la EICH crónica después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TPH) es desconocida. Sin embargo, la EICH crónica se manifiesta aproximadamente en el 40% de los receptores de TPH alogénico. Las tasas de incidencia oscilan del 6 al 80 %, dependiendo de la presencia de factores de riesgo y de los criterios diagnósticos utilizados.

En general, aproximadamente el 50% de los pacientes que han sido sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea desarrollan algún grado de EICH, con un espectro de manifestaciones clínicas que puede ir desde leve a severa (17).

La EICH puede presentarse en otras situaciones, tales como: posterior a un trasplante hepático, después de transfusiones sanguíneas, en fetos a quienes se han transferido linfocitos maternos, y en neonatos que han sido sometidos a exangineotransfusiones. (6) (14)

Se ha descrito que la forma aguda de la EICH puede aparecer también después de realizarse un trasplante singénico de médula ósea en aproximadamente el 11% de los casos, y hasta en un 7% de los pacientes sometidos a un trasplante autólogo (17) (2). La enfermedad que se desarrolla en estos casos es de corta duración, tiende a ser limitada a la

piel y a resolverse de forma espontánea. La EICH posterior al trasplante autólogo o singénico de médula ósea puede también ser inducida por la administración concomitante y de bajas dosis de ciclosporina. La severidad de esta forma “inducida” es similar a la observada en la forma “espontánea” de la enfermedad. (17)

Según los estudios del grupo de Flowers (18) y Arai (19), la cavidad oral es una de las regiones anatómicas que con más frecuencia se ve afectada por la EICH crónica (EICHc), presentándola alrededor de un 80% de los pacientes. Ellos describieron que generalmente las lesiones orales se encontraban presentes en el momento del diagnóstico de EICHc y que podían representar la primera manifestación clínica de ésta. La afectación oral es probablemente la localización más frecuente de esta patología.

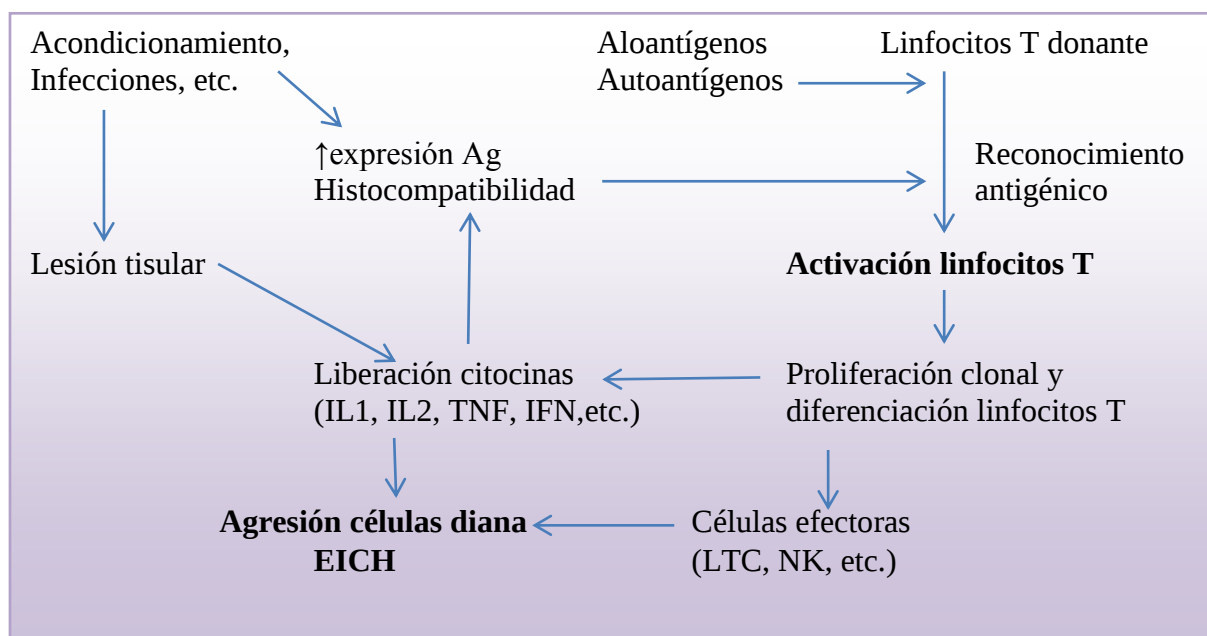
A pesar de que hay numerosos factores de riesgo que se asocian a la aparición de la EICHc tras el aloTPH, no se han encontrado factores de riesgo específicos que definan el por qué de esta afectación oral (14)

II.5.6. FISIOPATOLOGÍA/ETIOPATOGENIA.

Los antígenos que provocan el rechazo de los tejidos genéticamente diferentes se denominan “antígenos de histocompatibilidad”, y están codificados por los “genes de histocompatibilidad”. Los aloantígenos que inducen las respuestas más enérgicas son los que codifican los genes del CPH; se trata de las moléculas que presentan los antígenos a las células T de manera que éstas puedan reconocerlos. La estructura de las diferentes moléculas del CPH es prácticamente idéntica, estando formadas por dos hélices alfa que se apoyan sobre una lámina beta situada encima de dos dominios de tipo inmunoglobulina, por medio de los cuales se mantienen amarradas a la membrana celular. Las hélices alfa forman un profundo surco en el que se alojan los péptidos. La región de la molécula CPH que interacciona con las células T es el borde externo de estas hélices alfa. Las diferencias más importantes en la secuencia de aminoácidos de dos moléculas CPH diferentes aparecen en la región más profunda del surco que forman las dos hélices alfa, y no en la superficie externa que establece contacto con el receptor de células T (RCT). Por tanto, la principal diferencia que existe entre las diferentes moléculas del CPH con respecto al reconocimiento por parte de las células T, estriba en la forma y en la carga del surco de unión al péptido. En condiciones fisiológicas normales, el surco de las moléculas CPH se encuentra ocupado por péptidos procedentes de componentes celulares normales que han sido sometidos a degradación intracelular. Los mecanismos de tolerancia tímica (eliminación clonal de células T autorreactivas) garantizan que las células T no reconozcan estos péptidos de origen endógeno, lo que conduciría al desarrollo de procesos autoinmunitarios. En el caso de un tejido trasplantado y genéticamente diferente a los del receptor surge una situación especial: los péptidos presentados sobre la superficie de las células del injerto son diferentes, debido a que la forma y carga del surco de sus moléculas CPH también lo son. Ésta es la razón por la que las diferencias entre las moléculas CPH del donante y el receptor (forma y carga de sus antígenos) provocan la expresión en los

tejidos trasplantados de una gran cantidad de antígenos extraños que pueden ser reconocidos por las células T del receptor. En los trasplantes de médula ósea (MO), se produce una situación especial: la posibilidad de desarrollo de la EICH debido a la presencia de células T inmunocompetentes procedentes del donador en un receptor alogénico que no es capaz de eliminarlas. En estos casos, las células T inmunocompetentes trasplantadas pueden atacar a los tejidos del receptor (20).

La EICH es la complicación más temible del TPH alogénico. La toxicidad que provoca en los tejidos el tratamiento de acondicionamiento del receptor, la proliferación clonal y la diferenciación de los linfocitos T del donante que reconocen como extraños a los HLA del receptor liberan citoquinas (interleuquinas, interferones, factor de necrosis tumoral,...) de forma masiva. Estas citoquinas, junto a los linfocitos T citotóxicos que resultan del reconocimiento antigénico, son los que producen las lesiones en los diversos órganos diana de esta EICH. (5) (12)



Cuadro 1. Etiopatogenia de la EICH alogénica (2)

II.6. PROFILAXIS DE LA EICH.

Como ya se ha comentado con anterioridad, la EICH constituye la principal complicación del alo-TPH, al ser el responsable de la mayor parte de la morbi-mortalidad de este procedimiento, por lo que las medidas destinadas a su prevención, merecen una atención especial (1).

La importancia de la profilaxis es doble: en primer lugar, el desarrollo de una EICH aguda moderada (grado II) o grave (grado III o IV) se asocia con una morbilidad significativa, y la EICH aguda grave se asocia con una disminución en la supervivencia. En segundo lugar, una vez que se produce la EICH, cabe la posibilidad de que no haya respuesta al tratamiento. Sin profilaxis, la incidencia de EICH clínicamente significativa varía dependiendo del grado de compatibilidad de HLA y el tipo de trasplante, pero puede ser de hasta el 70 a 100% (21) (22). Con la profilaxis, la incidencia de EICH aguda se reduce, pero no se elimina. (23)

La presencia de EICH sigue siendo el factor más importante que puede influir en el resultado tras el TPH alogénico. A medida que la severidad de la EICH aguda aumenta, la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) se eleva y disminuye el riesgo de recaída. A modo de ejemplo, en un estudio de 4174 trasplantes entre hermanos HLA idénticos para curar la leucemia mieloide crónica, la EICH aguda de grado III y IV aumentó significativamente la MRT durante los primeros 100 días después del trasplante (24).

Para el período comprendido entre 100 días y tres años después del trasplante, los cocientes de riesgo (CR) para la MRT fueron incrementando con el aumento de los grados de la EICH aguda:

- Grado 0 - CR para MRT 1.0
- Grado I - CR 1.5 (IC 95% 1.2-2.0)
- Grado II - CR 2.5 (IC 95% 2.0-3.1)
- Grado III - CR 5.8 (IC del 95% 4.4 a 7.5)
- Grado IV - CR 14.7 (IC 95% 11-20)

Por el contrario, los grados de EICH aguda reducen el riesgo de recaída de la enfermedad de base:

- Grado 0 - CR de recaída 1.0
- Grado I - CR 0.94 (95% IC 0.8-1.2)
- Grado II - CR 0.60 (IC del 95% desde 0.5 hasta 0.8)
- Grado III - CR 0.48 (IC 95% 0.3-0.8)
- Grado IV - CR 0.14 (IC del 95%: 0.02 a 0.99)

Como tal, la aplicación de la profilaxis de EICH debe equilibrar el beneficio de reducir la EICH con la disminución del efecto injerto contra tumor. Conseguir controlar tanto la EICH como el efecto injerto contra tumor es una meta clínica atractiva que aún no se ha logrado en los seres humanos. Tal separación permitiría la supresión de EICH sin el deterioro del efecto injerto contra tumor y sería un avance importante en el campo del TPH (23).

El tratamiento de la EICH no siempre es eficaz, por lo que es mejor tomar medidas profilácticas. Los fármacos de mayor eficacia son la Ciclosporina A (CyA) y el Tacrolimus, que se pueden asociar a metotrexato para aumentar su acción. El empleo de

otro inmunodepresor como el Micofenolato de Mofetilo (MMF) puede sustituir al metotrexato, evitando los efectos secundarios de este. Además, se está investigando otras líneas de actuación como la reducción de la cantidad de linfocitos T presentes en el inóculo *ex vivo* (1).

Tal y como recogen Martínez y cols. (25), hay una serie de fármacos que se emplean para la prevención de la EICH, entre los que podemos encontrar:

a) Metotrexate (MTX), que puede administrarse de dos formas:

- MTX en pauta corta:

- 15 mg/m²IV (día +1) + 10 mg/m² (días +3, +6, +11), o 10 mg/m² (días +1, +3, +6), siendo ésta última una pauta empleada en muchos esquemas de ANM.

En cuanto a la primera pauta de dosis, cabe decir que cuando el MTX se asocia a CyA, la no administración de la dosis del día +11, no parece conllevar una mayor incidencia de EICH aguda, pero algunos autores opinan que esta reducción puede ser la causa de la mayor incidencia de EICH crónica, observada cuando emplearon dicho esquema de profilaxis de TPH de SP.

- Como monoterapia, hoy día está en desuso debido al aumento de EICH, aguda y crónica, siendo el esquema de profilaxis más empleado actualmente la asociación de MTX + CyA.

- mini-MTX:

- 5 mg/m² IV (días +1, +3, +6, +11). En muchos centros, se emplea un esquema similar (días +1, +3, +6), que se denomina micro-MTX.
- Una pauta de reciente introducción es su asociación a tacrolimus, la cual parece, aparentemente, muy eficaz (25).

b) Ciclosporina A (CyA): la dosis debe ajustarse en función de los niveles totales en sangre, y de la existencia de toxicidad renal o neurológica. En caso de añadir al tratamiento un nuevo fármaco, como por ejemplo el viroconazol, que altere significativamente el metabolismo de CyA, se recomienda reducir al 50% la dosis de CyA y/o vigilar minuciosamente los niveles de CyA.

El esquema de administración más empleado, sobre todo en TPH de DNE, es el siguiente:

Inicio	Dosis inicial	Días	Dosis mantenimiento	Días	Administración
día -1 o -2	5 mg/kg/día	-1 a +3	3 mg/kg/día	+4 a VO	c/12h en 2h o PF
día -1	3 mg/kg/día	-1 a VO	-	-	c/12h en 2h o PF
día -7	1 mg/kg/día	-7 a -2	2-3 mg/kg/día	-1 a VO	c/12h en 2h o PF

c) Metilprednisolona/prednisona. Actualmente, la recomendación es evitar el uso de corticoides en la profilaxis de la EICH, reservándolos para el tratamiento de la misma. Según citan Martínez y cols. (25), algunos estudios han evidenciado que los corticosteroides favorecen las infecciones y una mayor incidencia de la EICH crónica; otros, por el contrario, no han encontrado diferencias significativas.

d) Tacrolimus. Su administración sistémica es muy eficaz en la profilaxis y tratamiento de la EICH aguda y crónica, mientras que su aplicación tópica ha demostrado una excelente actividad frente a las lesiones de piel en la EICH crónica (25).

Albert y cols. (26), llevaron a cabo un estudio en niños, aplicando tópicamente en forma de pomada, el tacrolimus, sobre las lesiones orales de EICH, concluyendo de que es un tratamiento seguro y eficaz. Bien es verdad, que se hizo como estudio piloto únicamente sobre 6 niños, con lo que los resultados hay que tomarlos con cautela, porque, a pesar de sus conclusiones, la agencia estadounidense Food and

Drug Administration (FDA) advierte de que el uso tópico del tacrolimus en la piel, está asociado a un mayor potencial de riesgo de cáncer (27).

La asociación de Tacro + MTX es más eficaz en la profilaxis de la EICH que el esquema clásico de CyA + MTX, sin embargo, hasta la fecha, no se ha demostrado que esta asociación tenga una superioridad en cuanto a la SRV a largo plazo tras el TPH entre hermanos HLA idénticos ni en TPH-DNE (24).

e) Micofenolato de mofetilo (MMF). Es una sustancia que el organismo convierte en ácido micofenólico (MPA), un inmunosupresor potente que bloquea la síntesis *de novo* de nucleótidos que contienen guanosina, sustratos necesarios para la síntesis de ADN y ARN. Los linfocitos dependen de esta vía, y a diferencia de otras células, no tienen rutas alternativas para la síntesis de los ácidos nucleicos. Su uso junto con CyA, en los alo-TPH de AIR, ha evidenciado que reduce la incidencia de fallos del trasplante y de la EICH. En comparación con MTX+CyA, se asocia a una menor incidencia de mucositis. También se ha demostrado efectivo en el tratamiento de las EICH crónicas refractarias a tratamientos convencionales (28).

f) Inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas. Se creía que a través de un mecanismo inmunomodulador, las dosis altas de Ig IV (500mg/kg/semana) reducían la incidencia de la EICH en los pacientes menores de 20 años, pero Raanani y cols. (29), en un reciente trabajo, en el que se realizó un meta-análisis de 30 estudios aleatorizados en receptores de TMO, no observaron diferencias significativas en la mortalidad relacionada con el trasplante, supervivencia, ni en la incidencia de infecciones.

g) Otros agentes:

- **Globulina antitimocítica (ATG):** Tiene un posible beneficio en TPH de donantes no emparentados, según un estudio aleatorizado de Finke y cols. (30). En este tipo de trasplantes, en el que se compara CyA + MTX + ATG, se muestra una disminución de la incidencia de la EICH aguda y crónica, sin aumento del riesgo de recaída, mortalidad relacionada con el trasplante, supervivencia, ni muerte por infecciones.
- **Trimetrexate:** Tiene una acción similar a la del MTX, pero éste es metabolizado en el hígado.
- **Sirolimus (Rapamicina®):** Usado vía oral junto a tacrolimus ± MTX en el TPH-donantes no emparentados y de hermano HLA-idéntico, obteniendo buenos resultados (25).
- **Talidomida:** En un ensayo realizado para la profilaxis de la EICH crónica, se observó un aumento en la incidencia de la misma, por lo que se desaconseja para este fin.
- **Ciclofosfamida:** Su administración obtuvo buenos resultados en TPH haploidéntico con el uso de CyA 50 mg/kg los días +3 y +4, en ausencia de otros inmunosupresores.
- **Rituximab:** Su uso durante el acondicionamiento podría reducir la mortalidad relacionada con el trasplante así como la incidencia y severidad de la EICH aguda. El beneficio de este fármaco, no tiene el mismo impacto en la EICH crónica, pero sí que ha conseguido obtener mejorías en su tratamiento (31).
- **AcMo (anticuerpo monoclonal) anti-receptor de la IL2,** como el daclizumab y el basiliximab. No parecen reducir la incidencia de la EICH, sino que como mucho demoran su inicio (24, 32).

Por ejemplo, se ha visto que el daclizumab, usado en niños, es un fármaco seguro y que proporciona excelentes resultados para el tratamiento de la EICH refractaria o resistente a esteroides, sobre todo para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas e intestinales de baja-moderada gravedad (33, 34), al igual que el basiliximab, administrado junto con MMF (34).

Pero casi todos los estudios revisados, se han realizado en población pediátrica, con lo que no es extrapolable a la población en general.

- **AcMo anti-TNF- α** (etanercept, infliximab): No parece reducir la incidencia de la EICH de forma significativa, pero sí demorar su inicio.

h) Eliminación o depleción de linfocitos T. La DLT es el método más efectivo para reducir la incidencia y severidad de la EICH. Sin embargo, su empleo se ve limitado por el mayor riesgo de fallos del trasplante, el retraso en la reconstitución inmune, la mayor incidencia de infecciones por CMV y, sobre todo, la mayor incidencia de recidivas leucémicas (35). Por su importancia se va a describir ampliamente un poco más adelante.

Los protocolos de profilaxis más usados se reflejan en el siguiente cuadro (36)

(Cuadro 2):

1. CyA + MTX (3-4 dosis) (alo-TPH con AMA)
2. CyA + MMF (alo-TPH con AIR)
3. Tacro + MTX (3-4 dosis) (alo-TPH con AMA)
4. Tacro + mini-MTX (alo-TPH con AIR o AMA)
5. Tacro + Rapamicina (alo-TPH con AIR o AMA)

Cuadro 2. Protocolos de profilaxis más empleados.

En los TPH es muy frecuente añadir Globulina antitimocítica (ATG) a dichos esquemas, en especial, si existen diferencias de HLA. En Europa, es muy común que los alo-TPH de sangre periférica reciban tan sólo 3 dosis de MTX (días +1, +3, +6) (37).

Korngold y Antin (38), realizaron un estudio, que reflejamos en el siguiente cuadro, en el que, entre otras cosas, mostraron el efecto de los fármacos preventivos sobre la EICH, el fallo del trasplante, el riesgo de recaída y la toxicidad de los regímenes más habituales:

Fármaco	EICH	Fallo del trasplante	Recaídas	Toxicidad
MTX	+++	+	+	+++
CyA sola	+++	+	+	+++
DLT	+	++	+++	+
MTX + inhibidor de calcineurina	++	+	+	++
MMF + inhibidor de calcineurina	++	+	+	++
Tacrolimus + rapamicina	+	+	+	+

Cuadro3. Fármacos preventivos sobre la EICH.

II.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y PROTOCOLO DIAGNÓSTICO.

Aún cuando el diagnóstico clínico de EICH es relativamente simple, se recomienda disponer de demostración histológica de la afección en los órganos diana para justificar el mantenimiento del tratamiento inmunosupresor. Este diagnóstico se llevará a cabo según el órgano afecto.

II.7.1. EICH aguda: (2)

- Piel: Se suelen obtener muestras de piel de la palma de la mano, zona del escote o del tronco, o cualquier otra localización afectada. Son muy útiles las biopsias obtenidas mediante punch, de unos 3mm de Ø, alcanzando la dermis profunda.
- Hígado: Si se precisa, se puede realizar una biopsia hepática transparietal o por vía transyugular en caso de trombopenia.
- Intestino: Se suele emplear la mucosa gástrica para la toma de biopsia mediante endoscopia (incluso si el síntoma es la diarrea). Aunque la mucosa muestre aspecto normal, se deberán recoger de 3 a 6 muestras de biopsia de mucosa antral, desde la zona prepilórica hasta la incisura angularis.

Si aparecen lesiones eritematosas o úlceras también deben tomarse biopsias de la parte central de estas para realizar diagnóstico diferencial con infección por CMV, y de la mucosa adyacente intacta.

Una alternativa a la biopsia gástrica es la de recto-sigma.

II.7.2. EICH crónica: (14)

En el caso de la EICH crónica, el diagnóstico requiere:

- Diagnóstico diferencial con EICH aguda, basándose en las características clínicas de la reacción y no exclusivamente en criterios cronológicos
- La presencia de al menos un signo clínico diagnóstico o al menos una manifestación característica confirmada por biopsia o prueba diagnóstica relevante (test de laboratorio, prueba radiológica,...) en el mismo u otro órgano
- Exclusión de otros diagnósticos posibles (infecciones, segundas neoplasias)

Aunque el diagnóstico de EICH crónico es un diagnóstico clínico, se recomienda realizar biopsia para confirmación histológica en casos de EICH crónica activa cuando (14):

1. Existan únicamente manifestaciones clínicas características pero no diagnósticas
2. Existen diagnósticos alternativos posibles
3. Los signos clínicos están limitados a órganos internos
4. La valoración clínica es difícil por la presencia de co-morbilidad.

En ocasiones el estudio histopatológico no aporta información por diversas causas, como puede ser la realización de la biopsia inmediatamente después del inicio de las manifestaciones o tras el inicio del tratamiento, una muestra de biopsia insuficiente, una biopsia de la úlcera oral o intestinal en lugar de la mucosa intacta adyacente, una biopsia hepática demasiado fina o de grosor

insuficiente en casos de fibrosis de grasa dérmica profunda o fascitis y que el procesamiento de la muestra sea subóptimo. (14)

En cuanto al diagnóstico diferencial entre **EICH aguda** y **crónica** deberemos de tener en cuenta el tiempo de aparición de las lesiones, la presencia de signos y/o síntomas definitorios de cada una: (14)

Tipo de EICH	Tiempo de aparición tras TPH	Presencia de signos/ síntomas de EICH aguda	Presencia de signos/ síntomas de EICH crónica
EICH aguda			
- Clásica	<100 días	Sí	No
- Persistente, recurrente o de inicio tardío	>100 días	Sí	No
EICH crónica			
- Clásica	Sin límite de tiempo	No	Sí
- Síndrome de solapamiento		Sí	Sí

Tabla 9. Diagnóstico diferencial EICH aguda y crónica.

Aparte de esta diferenciación, hay que tener en cuenta para el diagnóstico diferencial otras patologías que se pueden dar en estos pacientes como las infecciones oportunistas, las ocasionadas por la toxicidad de los fármacos inmunosupresores, enfermedades autoinmunes,... Estas deberán descartarse mediante las pruebas diagnósticas de confirmación en laboratorio, el control de niveles de los fármacos inmunosupresores y la evolución de los signos y síntomas.

II.8. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.

Cuando ya se ha desarrollado la EICHc, se debe instaurar tratamiento sistémico y/o tópico. La mayoría de los pacientes con EICHc oral desarrollará EICHc sistémica. El tratamiento sistémico se basa en esteroides e inmunosupresores y, por lo tanto, aumenta la frecuencia de infecciones oportunistas. Sólo unos pocos ensayos controlados bien diseñados con tratamientos sistémicos para la EICHc evaluaron los resultados orales. Cuando la mucosa oral es resistente a las altas dosis de corticoesteroides sistémicos o cuando la EICHc se manifiesta sólo en la mucosa oral, el enfoque del tratamiento debe ser la terapia tópica. Las preparaciones de esteroides tópicos son el pilar del tratamiento local. La budesonida es una preparación esteroidea nueva que se está desarrollando en los últimos años para la EICHc. Su alta actividad antiinflamatoria tópica junto con baja biodisponibilidad sistémica puede resultar efectiva para la mejora local de la enfermedad oral a la vez que mantiene la inmunidad del paciente. La segunda línea de la terapia tópica incluye fármacos inmunosupresores y fototerapia, combinado con tratamiento paliativo.

(39)

II.8.1. TRATAMIENTO DE LA EICH AGUDA.

II.8.1.1. Tratamiento de primera línea (2)

- Si sólo afectación cutánea <50% superficie corporal (grado I):
corticosteroides tópicos de mediana-alta potencia
- Si progresión o grado mayor (grados II-IV):
 - Metil-prednisolona 1mg/kg cada 12h durante 7-14 días según respuesta, y reducción progresiva (0.2 mg/kg semana)
 - ↑CyA hasta alcanzar niveles >200ng/ml, si estaba en descenso
- Si EICH de tracto digestivo alto aislado, puede emplearse metil-prednisolona (1mg/kg/día IV) durante 10 días y, si respuesta, reducir a 0.5 mg/kg/día x 2 días, 0.25 mg/kg/día x 2 días y 0.12 mg/kg/día en adelante + beclometasona dipropionato de liberación inmediata (8 mg/día) durante 50 días

II.8.1.2. Tratamiento de segunda línea (2)

- Indicado si:
 - Progresión tras 3-4 días de tratamiento, ó
 - No cambios tras 7 días, ó
 - Respuesta incompleta tras 14 días
- De elección: incluir al paciente en un ensayo clínico si es posible. En caso contrario, la elección del tratamiento de rescate ha de basarse en los datos publicados (la mayoría estudios en fase I-II) y en la experiencia del grupo. En cualquier caso, siempre añadirlo de manera precoz:
 - ATG de conejo 1.25 mg/kg cada 48h (3-5 dosis), mejores resultados en EICH cutánea

- MMF, tasa respuestas 42-72%, mejores resultados en EICH cutánea
- Anti-CD3 OKT3, asociado a síndrome de liberación de citosinas y alto riesgo de SLP-VEB
- Anti-IL2-R (daclizumab, inolimomab, basiliximab, Ontak), tasa de respuesta 20-70%, mejor en EICH cutánea e intestinal
- Alemtuzumab, tasa de respuesta 50-83%
- Anti-TNF: etanercept, respuesta 46%, infliximab, 60-70%. Mejor en EICH intestinal. Alta incidencia de infecciones fúngicas.
- Pentostatina, tasa de respuestas 70%, alta incidencia de infecciones virales
- Sirolimus, tasa de respuestas 50-60%, se han descrito toxicidad medular y neurológica (crisis comiciales) graves
- PUVA y fotoaféresis extracorpórea, respuestas completas en 30-80%: piel> hígado> intestino
- Células mesenquimales, tasa de respuesta del 70%, respuesta completa en 54%

II.8.2. TRATAMIENTO DE LA EICH CRÓNICA.

II.8.2.1. Tratamiento de primera línea (14)

EICH crónica limitada: tratamiento tópico + sintomático

EICH crónica extensa:

- pacientes de bajo riesgo: prednisona (1 mg/kg/día)
- pacientes de riesgo intermedio/alto: prednisona + CyA

II.8.2.2. Tratamiento de segunda línea (14)

Si tras 6 meses de tratamiento de la EICH crónica no se ha conseguido respuesta, o hay una progresión de la EICH tras un mes de tratamiento con Prednisona + CyA, se deberá de recurrir a otras pautas de tratamiento:

- Añadir al tratamiento de primera línea:
 - MMF→ 2-4 g/día repartidos cada 8-12h VO→70% respuestas (30% completas)
 - Rapamicina (Sirolimus)→2-4 mg/día (niveles séricos de 3-12 ng/ml)→40% al 80% de respuestas
 - Metilprednisolona en bolos→10 mg/kg/día x 4 días e ir reduciendo dosis →50% respuestas (50% persistentes y 50% transitorias)
- Otras medidas terapéuticas:
 - Talidomida→ 200 mg/día VO aumentando progresivamente hasta 800 mg/día
 - Hidroxicloroquina→ 50% respuestas
 - Cambio de CyA por FK→ menos de 10% respuestas
 - Irradiación nodal total (1 Gy)→ experiencias aisladas
 - Fotoaféresis extracorpórea→ experiencia limitada, elevado coste
 - Pentostatina/ 2 deoxicoformicina/ rituximab/ daclizumab, azatioprina, clofazime, ATG, campath-1H, metotrexato, infliximab→ experiencias positivas aisladas, no posibles conclusiones

Para algunas formas de EICH crónica se emplean medidas específicas: (14)

- EICH oral:
 - Triamcinolona 0.1% + orabase 20 g, aplicación cada 12-24h
 - Tacrolimus 1 mg + 1 litro de H₂O destilada, mantener 5 min en boca cada 6 horas tras las comidas + polaramine enjuagues antes de las comidas
 - Budesonida tópica 3 mg/5 ml SF, enjuagues 2-3 veces al día
 - PUVA intraoral
- EICH hepática:
 - Acido ursodeoxicólico (300-600 mg/día)
- EICH ocular:
 - CyA tópica (emulsión oftálmica 0.05%) 4-5 veces al día
 - Suero autólogo (20% en SF) aplicación tópica 10 veces al día
 - Doxicilina: 50mg/día si existe meibonitis o afectación de córnea
- EICH cutánea:
 - Piel intacta:
 - Corticoides tópicos de distinta potencia (menor: acetato de hidrocortisona hasta mayor: betametasona 0.05% y clobetasol 0.05%)
 - Inhibidores de calcineurina tópicos: Tacrolimus 0.03% y 0.01% ó Pimecrolimus 1%

- Piel con erosiones: antimicrobianos tópicos/ orales ± desbridamiento
 - Liquenoide→ - PUVA (psoralen+rayos UVA)→>75% de respuestas
 - Tacrolimus tópico (ungüento 0.03-0.1%)
poca experiencia
 - Esclerosa→ - Acitretin (esterinato)→ 74% de respuesta
 - Clofazimine→ 55% respuestas parciales

- EICH vaginal:

- Tratamiento inmunosupresor tópico: corticoides de alta y muy alta potencia (betametasona gel vaginal o pomada vulvar; clobetasol gel 0.05% vaginal)
- Tratamiento sintomático: higiene, emolientes, crema, humectantes, estrógenos tópicos, tratamiento dilatador o quirúrgico en caso de obliteración o sinequias.

II.9. PRONÓSTICO DE LA EICH.

La evolución de la EICH aguda depende de la severidad de las lesiones. En casos leves, las alteraciones en piel, hepáticas y gastrointestinales pueden resolver en forma espontánea. En casos severos, la terapia enérgica es siempre necesaria.

La EICH aguda es la primera causa de muerte en el 45% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea (2). Por otro lado, del 40 al 50% de los pacientes con EICH crónica mueren en los primeros 10 años después de iniciada la enfermedad. La mortalidad es debida tanto a la enfermedad por sí misma como a la alta incidencia de infecciones debidas en parte a los efectos inmunosupresores del tratamiento. Los pacientes que desarrollan EICH crónica después de la forma aguda, aquéllos con lesiones liquenoides y los que tienen importante afección hepática tienen un peor pronóstico, con una mortalidad del 80% a los 10 años. La trombocitopenia persistente es también un signo de mal pronóstico (40).

Los principales factores asociados al desarrollo de EICH crónica incluyen:

- La enfermedad aguda previa, que aumenta 11 veces la posibilidad de desarrollar la forma crónica
- Edad del receptor mayor de 20 años
- Donador femenino

Cuando estos 3 factores se conjuntan la probabilidad de desarrollar la forma crónica de la enfermedad es del 55% a 3 años (41).

Por último, existen 3 parámetros que sirven como indicadores del desarrollo de una EICH crónica progresiva y fatal: a) aumento progresivo de bilirrubina total, b) incremento del volumen de evacuación total por día y c) extensión rápida y progresiva de las lesiones cutáneas (42) (43).

II.10. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS DESPUÉS DEL TPH.

El tratamiento bucodental en el paciente trasplantado, debe hacerse con cautela, al menos durante el primer año post-trasplante, porque, aunque los parámetros hematológicos estén dentro de la normalidad, puede haber aún anomalías funcionales, por lo que deben recibir el tratamiento oportuno cuando tengan una situación inmunológica adecuada, incluyendo la recuperación de la **EICH**. (44)

La aerosolización de residuos y bacterias durante el uso de instrumentos cortantes ultrasónicos o rotatorios de alta velocidad, puede significar un riesgo de neumonía por aspiración para el paciente. Además, las bacteriemias, muchas veces se presentan como resultado de un tratamiento odontológico y su impacto puede llegar a ser importante (44).

Por tanto, antes de cualquier tratamiento habrá que valorar la necesidad de administrar antibióticos de manera profiláctica, inmunoglobulina G (IgG), ajustar la dosis de esteroides o hacer transfusiones de plaquetas (44).

Las revisiones deben hacerse mínimo cada 6 meses, y con mayor frecuencia (3 meses) si existe riesgo de caries y/o xerostomía.

La higiene bucodental es de vital importancia, porque reduce el riesgo de desarrollar mucositis moderada/severa, sin provocar un aumento en la tasa de septicemia ni de infecciones en la cavidad oral. Los pacientes deben usar un cepillo de cerdas de nylon blando y cepillarse dos veces al día. Los pacientes pueden cepillarse sin experimentar sangrado gingival dentro de amplios rangos de recuento plaquetario. En casos de trombopenia importante con gingivorragia, se utilizará una torunda de gasas o bastoncillos de algodón. Debe usarse dentífrico fluorado pero, en casos de mucositis, si el paciente no lo tolera, puede emplearse agua. Si la mucositis es moderada/severa y el paciente no tolera el cepillo suave, pueden utilizarse cepillos ultra suaves o post-

quirúrgicos. De todas formas, el uso del cepillo suave debe reanudarse en cuanto la mucositis mejore. El cepillo eléctrico y la seda dental son aceptables siempre y cuando, el paciente sea capaz de utilizarlos sin traumatizarse los tejidos; los aparatos irrigadores no están aconsejados. Para el cuidado de los labios se aconseja cremas a base de lanolina en vez de vaselina (45) (46).

El riesgo de tener caries aumenta como efecto secundario de una serie de factores, entre ellos los cambios en la flora cariogénica, concentraciones reducidas de proteínas antimicrobianas salivales y pérdida de los elementos mineralizadores. Las estrategias de tratamiento deben dirigirse a cada elemento del proceso de la caries y hay que mantener una higiene bucodental óptima (47) (96).

III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

III.1. Justificación.

Los pacientes sometidos a un tratamiento como el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos padecen afecciones bucodentales con mayor gravedad y frecuencia que la población normal. Esto es debido a la situación clínica que rodea a dicho trasplante, y que incluye tanto a las terapias de acondicionamiento previo al trasplante (radioterapia, quimioterapia) como a los tratamientos posteriores a éste.

Estos problemas bucodentales, si bien no suelen ser causa directa de muerte del paciente, sí que repercuten en la calidad de vida de este y le pueden influir en la aceptación y recuperación de la normalidad, ya que llegan a alterar la ingesta de alimentos en condiciones normales, precisan de tratamientos y medicaciones adicionales y pueden dar lugar a complicaciones como infecciones oportunistas, dolor,... (47)

Además de la patología que esta situación conlleva a nivel oral, la cavidad bucal es una región donde complicaciones mayores de este trasplante, como la EICH, se manifiestan de manera precoz y, en ocasiones, son el primer síntoma de ésta, por lo que se debería de protocolizar y resaltar la importancia de un seguimiento del estado de salud bucodental de estos pacientes desde el diagnóstico de la patología de base. De esta manera, se conseguiría mejorar la situación bucodental, ya que los tratamientos que se precisaran a este nivel se podrían programar en el tiempo en relación a la urgencia o interferencia con el resto de tratamientos relacionados con la patología de base del paciente, y con el seguimiento durante y después del trasplante se conseguiría evitar la pérdida de piezas dentarias y la detección precoz de los síntomas antes mencionados de EICH a nivel oral. (48)(49)

Es por esto que hemos llevado a cabo este trabajo, examinando las afecciones orales que sufren estos pacientes y relacionándolas con la situación dentro del tratamiento de sus patologías para, en un futuro, poder evitar que otros pacientes sufran estas complicaciones, previniéndolas y tratándolas de manera precoz.

III.2. Objetivos.

1. Evaluar el estado de salud bucodental de los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.
2. Estudiar la frecuencia de aparición de EICH oral sometidos a TPH alogénico.
3. Estudiar la posible relación entre la aparición de EICH oral y una serie de variables como la presencia de placa bacteriana, el estado periodontal y los índices de caries, ausencias y obturaciones.
4. Hacer una revisión bibliográfica actualizada sobre el protocolo de tratamiento de la EICH oral.
5. Confirmar la necesidad de seguir unas pautas de higiene bucodental, así como unas visitas regulares al odontólogo, previas y posteriores al trasplante.

IV. MATERIAL Y MÉTODO.

IV. 1. MATERIAL.

IV. 1. 1. POBLACIÓN A ESTUDIO.

El estudio de campo se ha llevado a cabo revisando las historias clínicas y realizando los correspondientes exámenes bucodentales a 73 pacientes que habían recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos por diferentes patologías. 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”, desde Octubre de 2000 hasta Junio de 2008.

El motivo de dicha interconsulta era la evaluación del estado de salud bucodental de los pacientes y la presencia/ausencia de lesiones orales de la enfermedad injerto contra hospedador (EICH oral).

Los criterios de inclusión en la muestra para su estudio eran:

- Pacientes que habían recibido un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos en la Región de Murcia.
- Presencia de dientes en los pacientes, para poder valorar el estado de salud bucodental.

La historia clínica fue diseñada por la propia Unidad de Pacientes Especiales, en base a las necesidades del estudio, siendo completada con los datos proporcionados por el Servicio de Oncohematología del Hospital “Morales Meseguer”.

IV. 1. 2. EXPLORACIÓN CLÍNICA.

La exploración bucodental se realizó en un gabinete de la Clínica Odontológica Universitaria. Todos los individuos fueron explorados después de ser sometidos al alo-TPH.

La recogida de información se llevó a cabo en jornada matinal, los jueves entre las 10 y las 14 horas.

Para ello se utilizó un gabinete dental reservado para estos pacientes. El material usado para la exploración clínica consistía en una historia clínica confeccionada expresamente para este estudio (ver anexo), un kit de exploración compuesto por dos espejos, una sonda de exploración de caries, sonda periodontal y pinzas, tabletas reveladoras de placa (Plac Control®), y cámara de fotos.

Para cumplir los criterios universales de protección, se han usado guantes de nitrilo y mascarillas, vasos desechables, servilletas plastificadas y cadenas de sujeción.

- En la historia se recogen diversos apartados:
 - Datos de filiación: entre ellos se incluyen nombre y apellidos del paciente, dirección y teléfono, edad, sexo y estado civil.
 - Antecedentes médicos, proporcionados por el Servicio de Oncohematología del Hospital “Morales Meseguer”.
 - Anamnesis y estado actual.
 - Exploración de mucosas, haciendo especial hincapié en la búsqueda de EICH oral.
 - Odontograma completo con índices de caries (CAO, CAOM, CAOS, IR).
 - Lesiones óseas osteolíticas y/u osteocondensantes presentes en la OPG.
 - Índice de placa.
 - Pruebas de secreción salival global, tanto de saliva basal (TSG I) como de estimulada (TSG II).

- Pruebas complementarias adicionales que fuesen precisas (ortopantomografías, radiografías perapicales, analíticas, etc...)

- Otros.

- 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 angular. También fueron empleados abrebocas de plástico y espejos intrabucales de rodio.

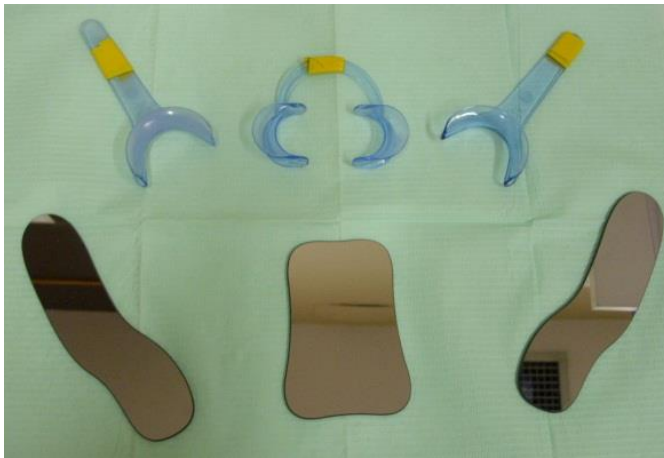


Figura 1. Espejos intrabucales para hacer fotografías y abrebocas.

- En cuanto al material desechable necesario para la realización de la exploración se incluyeron guantes de látex sin polvo para examen, mascarillas, servilletas, vasos de un sólo uso, rollos de papel secante y gasas, algodón, así como solución y cubetas desinfectantes marca Instrunet® de la casa Inibsa.



Figura 2. Material desechable: guantes, mascarilla, eyector, vaso, babero, cadeneta de sujeción, kit de exploración con dos espejos y sonda.



Figura 3. Cubeta para fresas, cubeta para instrumental no desechable, spray y toallitas desinfectantes.

IV. 1. 3. EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA.

La exploración radiográfica llevada a cabo a los enfermos consistía principalmente en una radiografía panorámica de boca (OPG). Estas 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 Planmeca®. La diferencia de potencial empleada varió para cada paciente según su edad, sexo y compleción.

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 Dühr Dental. Para el estudio y valoración de las placas radiográficas se ha utilizado un negoscopio marca Electro-Medicina JR® con ajuste de gama de grises.



Figura 4. Ortopantomógrafo.

IV.2. MÉTODO.

IV. 2.1. RECOGIDA DE DATOS.

Los datos del estudio se obtuvieron, tanto de las exploraciones clínicas, como de las exploraciones radiológicas realizadas sobre los pacientes. También se recogieron datos de las historias médicas del Servicio de Hematología del Hospital “Morales Meseguer” (Murcia).

La recogida y el registro de los datos, tanto de la exploración bucodental como del control de las radiografías, fueron realizadas por un solo operador, el doctorando.

Para la recogida de información, el paciente era recibido en el gabinete. Se registraban los datos de filiación y los datos médicos considerados oportunos de su historial médico hospitalario. Posteriormente, se trasladaba para la realización de la ortopantomografía. A todos los pacientes que su estado físico no lo desaconsejaba, se les sometía a la prueba. En caso de que la OPG no pudiera ser realizada y nos viéramos obligados a prescindir de ella, se excluían de la muestra. El estudio y valoración de todas las radiografías se llevó a cabo en un negatoscopio 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.

Tras la realización de la OPG se efectuaba la exploración bucodental. En esta fase, la sistemática seguida fue:

- 1- Exploración de tejidos blandos y mucosas, buscando sobre todo EICH oral.
- 2- Exploración dental y protésica.
- 3- Sialometría con el Test de Saliva Global, TSG I y TSG II.
- 4- Fotos.
- 5- Índice de placa.

6- Explicación de técnicas de higiene oral.

La historia clínica, fue diseñada para una fácil recogida y posterior estudio estadístico de los datos obtenidos, y se dividía en varios apartados que se recogen en el Anexo.

En cuanto a la Historia Odontológica, se tuvieron en cuenta los siguientes apartados:

A. DATOS DE FILIACIÓN.

- Número de historia
- Fecha de primera visita
- Apellidos y nombre del paciente
- Sexo
- Edad y fecha de nacimiento
- Dirección postal y teléfono.

B. HISTORIA MÉDICA. En ella hemos registrado:

B1. TIPO DE NEOPLASIA. Se ha anotado el tipo de discrasia sanguínea o neoplasia que padecía cada paciente, y para su mejor estudio, se han agrupado en nueve categorías:

- **Leucemia mieloide aguda (LMA).**
- **Leucemia mieloide crónica (LMC).**
- **Leucemia linfóide aguda (LLA).**
- **Leucemia linfóide crónica (LLC).**
- **Linfoma de Hodgkin (LH).**
- **Linfoma no Hodgkin (LNH).**
- **Mieloma múltiple (MM).**
- **Carcinoma embrionario (CaE).**

○ **Otros.**

Además del tipo, se registró la gravedad del paciente. También fue recogida, en aquellos casos que se creyó necesario, los datos de una analítica reciente, por si necesitaban profilaxis antibiótica para el sondaje periodontal.

B2. PRESENCIA/AUSENCIA DE EICH.

Se valoró si el paciente había manifestado clínicamente algún signo de EICH, tanto oral como extraoral.

Se especificaron además las zonas en donde se presentaba el EICH oral (cuadro 4).

1- Labio
2- Mucosa yugal
3- Lengua
4- Encía
5- Paladar
6- Trígono retromolar
7- Suelo de boca

Cuadro 4.Localización de EICH oral

C. HISTORIA ODONTOLÓGICA.

C.1. EXPLORACIÓN DE 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 registradas es el siguiente:

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

- **Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda.**
- **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.**
- **Osteoquimionecrosis mandibular.**
- **Alteraciones linguales:** aquí estaban englobadas, entre otras, la lengua saburral, vellosa, geográfica, etc...
- **Lesiones vasculares:** del tipo angiomas, teleangiectasias, equimosis y petequias.
- **Pigmentaciones diversas:** sobre todo gingivales, pero también en cualquier otra localización.

C2. ODONTOGRAMA.

En este diagrama se representan las caries, ausencias y obturaciones, usando para su registro, los espejos y la sonda de caries que contiene el kit de exploración.

Para el diagnóstico de la caries dental se siguieron los criterios de la OMS (50); por tanto, hemos considerado como caries a toda lesión, en una fosa, fisura o superficie lisa dental, en la que se detecta un fondo blanco o negro, donde se clava la sonda de exploración, o bien cuando el esmalte presenta una zona socavada o un diente con una obturación provisional.

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

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

- Indices de caries: CAO, CAOM y CAOS
- Índice de restauración: IR

C.2.1. INDICES DE CRIES.

C.2.1.1. Índice CAO: mide la prevalencia de la caries en un momento determinado, así como su historia pasada, en el grupo estudiado (51). La letra “C” significa caries, es decir, el número de lesiones que presenta el individuo en ese momento determinado, la letra “A” significa ausencias, y se refiere a todos los dientes perdidos o extraídos por motivo de la caries, y 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:

$$\text{C.A.O.} = \frac{\text{N}^\circ \text{ caries} + \text{N}^\circ \text{ ausencias} + \text{N}^\circ \text{ restauraciones}}{\text{N}^\circ \text{ de individuos}}$$

El índice C.A.O. del grupo se obtiene sumando los índices C.A.O. de cada individuo y dividiendo por el número de individuos.

C.2.1.2. Índice C.A.O.S: es parecido al anterior, radicando su única diferencia en que mientras el C.A.O. toma como unidad al diente, el C.A.O.S. toma como unidad la superficie dentaria (5). De esta forma, se debe tener en cuenta cada superficie con caries y cada superficie restaurada. Para las ausencias, se multiplica por cinco cada molar o premolar perdido y por cuatro cuando la pérdida es de un incisivo o canino.

$$\text{C.A.O.S} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de superf caries} + \text{N}^\circ \text{ de superf perdidas} + \text{N}^\circ \text{ de superf obturadas}}{\text{N}^\circ \text{ individuos}}$$

C.2.1.3. Índice C.A.O.M: indica el grado en que está afectado el primer molar permanente. Se realiza igual que el Índice C.A.O. pero sólo sobre el primer molar (51).

Los Índices C.A.O.S. y C.A.O.M del grupo se realizan de la misma forma que el índice C.A.O. del grupo.

C.2.2. Índice de restauración (I.R): indica la proporción de dientes restaurados que presenta el paciente, respecto al total de dientes. Para ello se divide el número de obturaciones (O) por el C.A.O. del paciente, y se multiplica por cien.

$$\text{I.R} = \frac{\text{Nº de obturaciones (O)}}{\text{C.A.O}} \times 100$$

C.3. PRUEBAS SALIVALES.

Las pruebas realizadas a todos los pacientes fueron el test de saliva global basal o TSG I y el tests de saliva global estimulada o TSG II.

Para llevar a cabo los protocolos de medición salival, los pacientes eran levantados del sillón dental y sentados en un taburete bajo. Una vez ahí, se les pedía que adoptasen 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, se apagaba la luz dejando la habitación en penumbra y evitando realizar ningún tipo de ruido. Al paciente se le pedía que cerrase los ojos y que tragase saliva.

●**TSGI:** mide la cantidad total de saliva que se produce en condiciones basales. Para efectuarlo se introduce una tira de papel Watman milimetrada, con una bolsa de plástico a su alrededor, debajo de la lengua del paciente. Tras cinco minutos, en la posición antes descrita, se retira de la boca y se mide cuántos milímetros han sido empapados por la saliva durante ese periodo de tiempo.

●**TSGII**: esta prueba mide la cantidad total de saliva producida por el paciente tras aplicar un estímulo. Se hace tras la toma basal (TSGI) y en este caso la estimulación se realiza con ácido cítrico preparado al 3% (52). Al paciente se le suministran tres gotitas de ácido cítrico sobre el dorso de la lengua, y se le ordena que las pase por toda la boca. Pasado un minuto se le hace tragar y después se procede de la misma manera que en el TSGI: colocando la tira medidora en el suelo bucal y esperando cinco minutos en penumbra. Posteriormente, se anotan en la historia los milímetros empapados.

C4. EXPLORACIÓN PERIODONTAL.

En el estudio periodontal de cada paciente se han utilizado dos índices:

- Índice de sangrado gingival
- Índice de necesidades de tratamiento periodontal comunitario, o C.P.I.T.N.

Para la realización de ambos índices, durante la exploración, se registraban en la historia periodontal el sondaje de seis puntos de cada diente. Estos son: mesiovestibular, vestibular, distovestibular, mesiolingual, lingual o palatino y distolingual. En cada punto se indicaron los milímetros de profundidad de sondeo y seseñalaron, con un punto rojo, aquellas superficies que sangraban espontáneamente o a la exploración.

Se ha llevado a cabo la medición de la profundidad del sondaje periodontal utilizando una sonda periodontal milimetrada, concretamente una sonda de exploración periodontal PCP 11 5B, de la marca Hu-Friedy®.

●**Índice de sangrado gingival de Ainamo y Bay o Índice gingival simplificado de**

Lindhe: la presencia de hemorragia es un indicador importante de enfermedad

periodontal. El síntoma de “hemorragia al sondar” está asociado a la presencia de un infiltrado inflamatorio en el fondo de la bolsa o surco gingival (53) (54).

La exploración se ha realizado con la sonda periodontal CPC115B. Para ello, dicha sonda es introducida entre el diente y la encía hacia el epitelio de unión, con una fuerza ligera (de 15 a 25gr.). Manteniendo la sonda paralela al diente, se realiza un barrido primero vestibular, y posteriormente palatino o lingual.

Todas las superficies sangrantes fueron reflejadas en la historia clínica. Para el cálculo del Índice de sangrado, se sumaron todas las superficies sangrantes, se dividieron por el total de superficies exploradas y se multiplicó el resultado por 100.

$$\text{Índice de sangrado} = \frac{\text{Nº de superficies sangrantes}}{\text{Nº de superficies exploradas}} \times 100$$

De acuerdo a los resultados obtenidos se estableció la siguiente relación:

Intervalos de sangrado	Lesión periodontal
0%	AUSENTE
>0 – 10%	LEVE
>10 – 50%	MODERADA
>50%	GRAVE

Tabla 10. Lesión periodontal

• **Índice de necesidades de tratamiento periodontal de la comunidad de la OMS o C.P.I.T.N.:** este índice se confeccionó como iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1983). Aina y cols. lo describieron en 1982, y fue adoptado

unos años después por la Federación Odontológica Internacional (FDI, 1985), para ser usado tanto en estudios epidemiológicos, como para la evaluación de pacientes en la práctica odontológica diaria (51) (55).

Siguiendo las directrices de la OMS, el índice C.P.T.I.N. se realiza como se describe a continuación (50):

Como unidad básica de examen para el registro de las necesidades de tratamiento se divide la boca en sextantes. Para que un sextante participe en dicho registro, debe contener por lo menos dos dientes funcionantes. Si sólo quedara uno este se agregará al sextante vecino (56).

En los adultos, se examinan todos los dientes de cada sextante, o bien 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 solo valor, siendo éste el valor máximo hallado en la exploración.

16-17	11	26-27
46-47	31	36-37

Cuadro 5. Sextantes del C.P.I.T.N.

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 0,5 mm 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. No hay presencia de bolsas ni cálculo, ni obturaciones desbordantes
- Código 2: cálculo subgingival y/u obturaciones desbordantes
- Código 3: bolsas de entre 3.5 y 5.5 mm
- Código 4: hay al menos una bolsa de 6 mm ó más.

Según el código sea uno u otro, las necesidades de tratamiento (NT) quedarían de la siguiente manera.

- NT 0: no tratamiento
- NT 1: higiene oral
- NT 2: higiene oral más tartrectomía
- NT3: higiene oral, tartrectomía y en ocasiones RAR (raspado y alisado radicular)
- NT 4: higiene oral, tartrectomía, RAR y/o cirugía periodontal.

CODIGO	ESTADO	TRATAMIENTO
0	salud periodontal	no tratamiento
1	sangrado a la exploración	higiene oral
2	Cálculo subgingival y/o obturaciones desbordantes	higiene oral+ tartrectomía
3	bolsa entre 3,5 y 5,5 mm	higiene oral+ tartrectomía + RAR
4	bolsas $\geq$ 6 mm	higiene oral+ tartrectomía + RAR+ cirugía

Cuadro 6. Códigos de enfermedad y necesidades de tratamiento del C.P.I.T.N.

●**Índice de placa bacteriana de O’Leary y col.:** además del CPITN y del Índice de sangrado, a cada paciente se le efectuó un índice de placa. Este índice se realizó 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 (51) (56).

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 aplicada 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 mediante la fórmula:

$$\text{Índice de placa} = \frac{\text{Nº de superficies con placa}}{\text{Nº de superficies exploradas}} \times 100$$

De acuerdo con los resultados hemos considerado que el índice de placa resultante se traduciría en una situación de higiene dental:

0-10%	Excelente
10-25%	Buena
25-75%	Regular
>75%	Pobre

D. REGISTRO RADIOGRÁFICO.

Se realizan en todos los casos OPG previo a la exploración intraoral, y periapicales solo si se consideran necesarias.

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).

Todas las Ortopantomografías eran escaneadas y archivadas, para su posterior visualización.

E. REGISTROS FOTOGRÁFICOS.

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

F. OTROS.

En la historia clínica se tienen en cuenta los hábitos tóxicos del paciente como el tabaco, el alcohol, las drogas, etc...

Además, se reflejan también, otras anomalías padecidas por el enfermo como adenopatías de cabeza y cuello, síndrome de Sjögren, parálisis facial y/o del glossofaríngeo, torus mandibulares o palatinos u osteonecrosis mandibular.

IV. 2. 2. ANALISIS ESTADÍSTICO.

La evaluación estadística ha sido realizada por la Unidad Docente de Bioestadística de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia, donde se usó para tal fin el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 15.0.

Se han realizado dos tipos de análisis estadísticos:

IV. 2. 2. 1. Estudio descriptivo.

En las variables cualitativas se ha utilizado la distribución por frecuencias y los porcentajes.

En las variables cuantitativas han sido empleadas como medida de centralización la media aritmética; como medidas de dispersión, y la desviación estándar; y para el rango, el valor máximo y mínimo.

IV. 2. 2. 2. Estudio analítico.

- 1) La relación entre variables cuantitativas ha sido estudiado mediante *análisis decorrelación*.
- 2) La influencia de variables cuantitativas y cualitativas unas sobre otras 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)*.
- 3) Para las pruebas de relación entre variables cualitativas, se han empleado *tablas de contingencia* y la aplicación del *test de chi-cuadrado de Pearson*, para el posterior *análisis de residuos* que nos valora en qué subgrupo se da la interacción.

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 ($p < 0,05$), en cualquiera de las pruebas estadísticas utilizadas.

IV.3.ANEXO HISTORIA CLÍNICA.

HISTORIA CLINICA

Nº Historia: _____

Fecha: _____

DATOS DE FILIACION

Nombre y apellidos: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Fecha de Nacimiento: _____

DNI: _____ Estado Civil: _____

HISTORIA MÉDICA

Alergias medicamentosas conocidas:

Enfermedades crónicas:

Tratamiento crónico:

Intervenciones quirúrgicas:

PROCESO HEMATOLÓGICO:

Patología de base: LMA ☐ LMC ☐ LLA ☐ LLC ☐ LH ☐

LNH ☐ MM ☐ CaE ☐ Otros: _____ ☐

Gravedad:

Datos analíticos de interés:

Tto. recibido: QT ☐ RT ☐ BIFOSFONATOS ☐ TPH ☐ Otros: _____ ☐

Recidivas: SI ☐ NO ☐ TPH previo:

Tipo de trasplante: Autólogo ☐ Alogénico ☐

Remisión: SI ☐ NO ☐

Medicación actual:

Otras patologías concomitantes:

Mucositis: SI ☐ NO ☐ Grado (OMS): Tratamiento:

Presencia de EICH: Aguda ☐ Crónica ☐ NO ☐

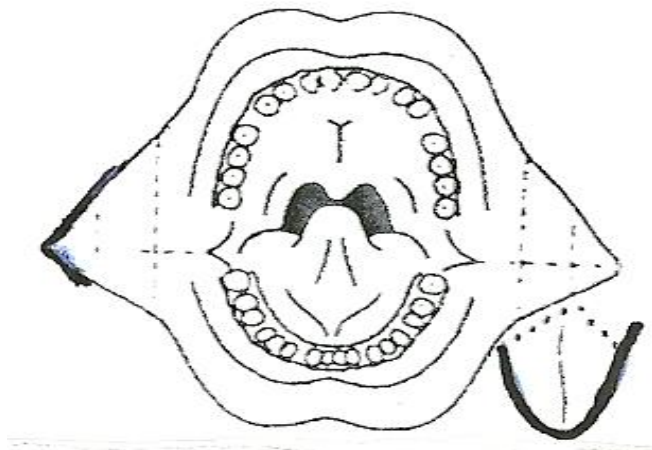
Localización:

Tipo de lesión de EICH:

Tratamiento:

HISTORIA ODONTOLOGICA

MUCOSA ORAL:



Descripción:

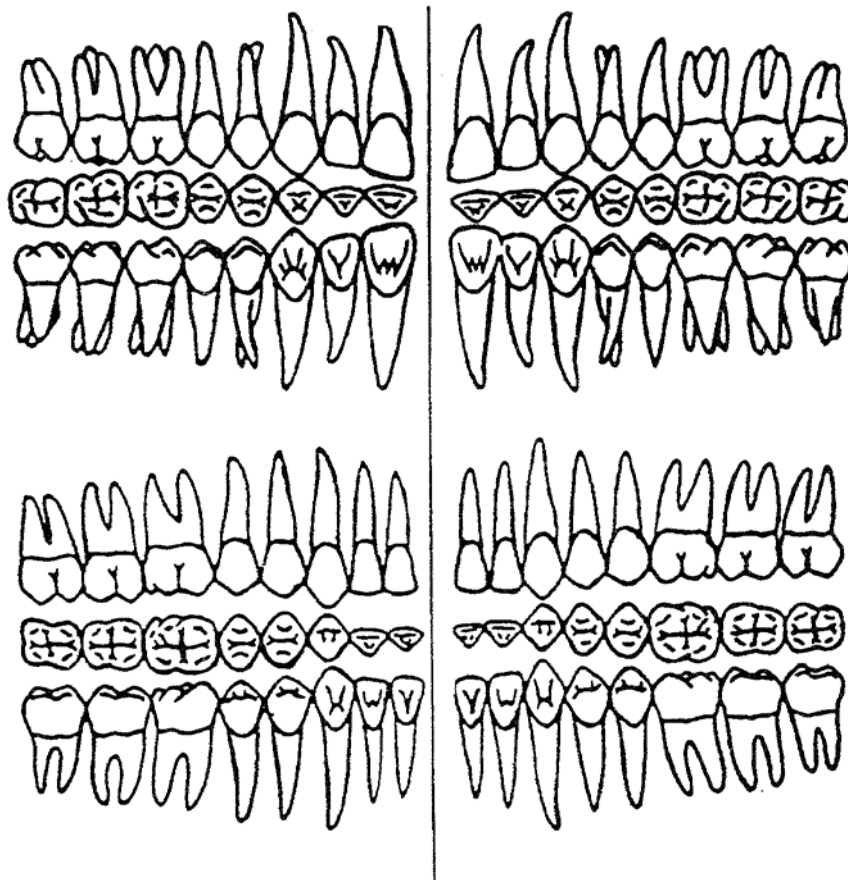
Tiempo de evolución:

PRUEBAS SALIVARES:

TSG I: mm.

TSG II: mm.

ODONTOGRAMA:



INDICES DE CARIES:

CAO:

CAOS:

CAOM:

INDICE DE RESTAURACION (IR):

SITUACIÓN PROTÉSICA Y ORTODÓNTICA:

SITUACION PERIODONTAL:

Índice de placa: %

Índice de sangrado: %

	PLACA	CALCULO	PROFUNDIDAD DESONDEO	
DIENTE	M B D L	M B D L	M B D	M L D
18				
17				
16				
15				
14				
13				
12				
11				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
38				
37				
36				
35				
34				
33				
32				
31				
41				
42				
43				
44				
45				
46				
47				
48				

C.P.I.T.N:

16-17

11

26-27

0=SANO

1=HEMORRAGIA

2=CALCULO

3=BOLSADE3.5-5.5mm

4=BOLSA>DE6mm

X=SEXTANTE EXCL.

46-47

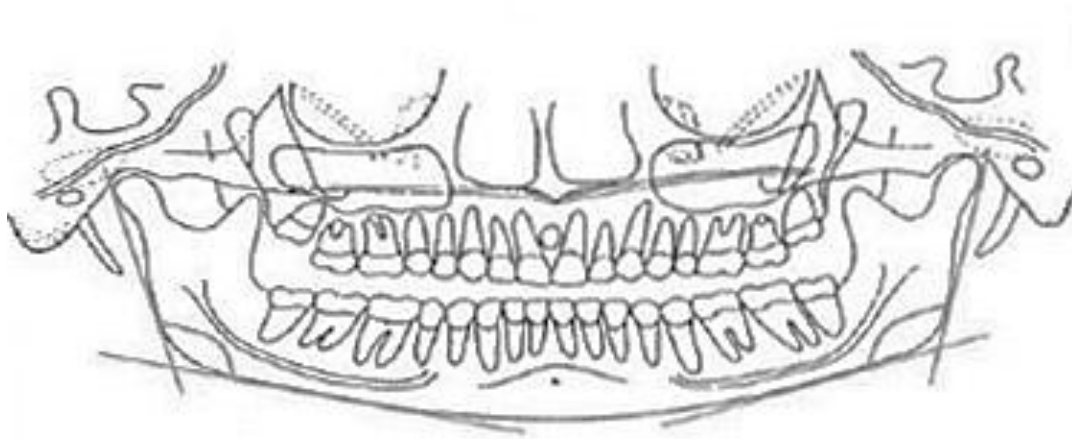
31

36-37

FOTOS: SI ☐ NO ☐

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:

ORTO ☐ Rx periapical ☐ Analítica ☐ Biopsia ☐



OTRAS AFECCIONES EXTRAORALES:

HÁBITOS:

TABACO: SI ☐ NO ☐ Cantidad:

ALCOHOL: SI ☐ NO ☐ Cantidad:

OTROS TÓXICOS: SI ☐ NO ☐

HIGIENE ORAL:

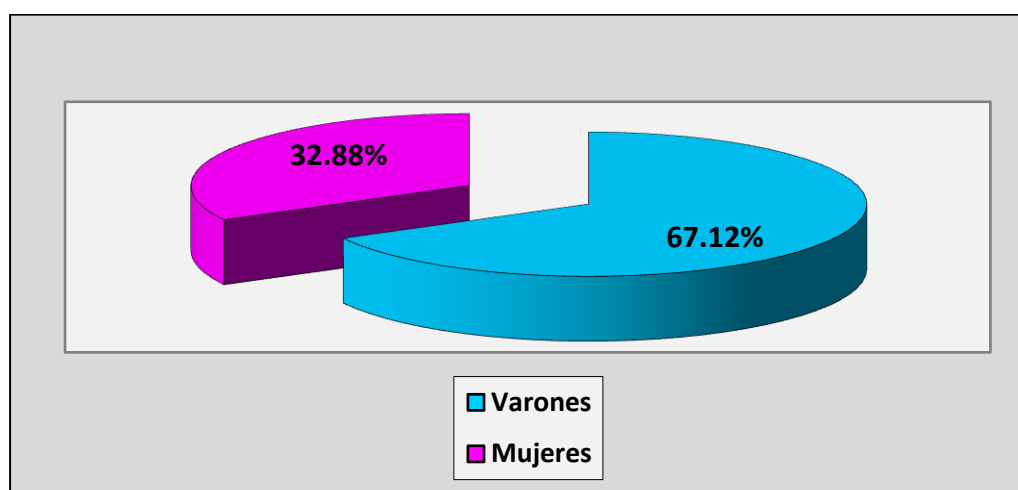
V. RESULTADOS.

V.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES

V.1.1. VARIABLES GENERALES.

V.1.1.1. GÉNERO.

Se han estudiado 73 pacientes sometidos a TPH alogénico, de los cuales 49 eran varones (67.12%) y 24 mujeres (32.88%), lo que supone más del doble de hombres que de mujeres, casi en una proporción 2:1 (gráfica V-1).



Gráfica V-1. Distribución de género.

V.1.1.2. EDAD.

Esta variable expresa la edad a la que el paciente fue explorado por primera vez.

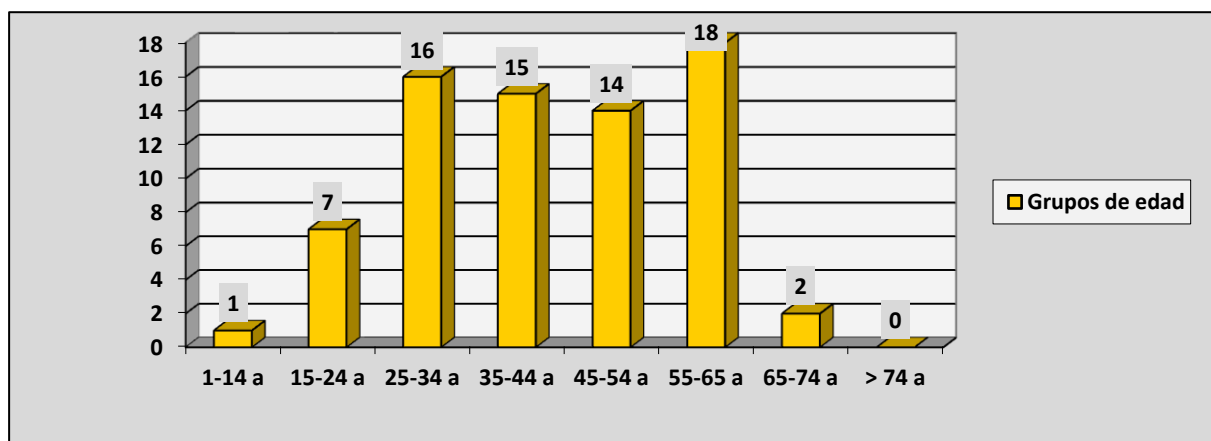
La media de edad de los pacientes fue de 42.26 años, con una desviación típica (DT) de 14.089. El valor mínimo fue de 12 años, y el valor máximo de 66 años.

(Tabla V-1).

VARIABLE	GLOBAL
Media	42.26
Desviación típica	14.089
Valor mínimo	12
Valor máximo	66

Tabla V-1. Datos de la estadística descriptiva. Edad.

En cuanto a la **distribución por intervalos de edad**, observamos que la mayoría de pacientes se sitúan en el rango de edad entre los 55-64 años, seguidos de 25-54 años, es decir, predominan las edades medias-altas de la vida. Los grupos minoritarios en cuanto a número, fueron los de 1-14 años y los de 65-74 años, y no hubo ningún paciente mayor de 75 años. (Gráfica V-2).

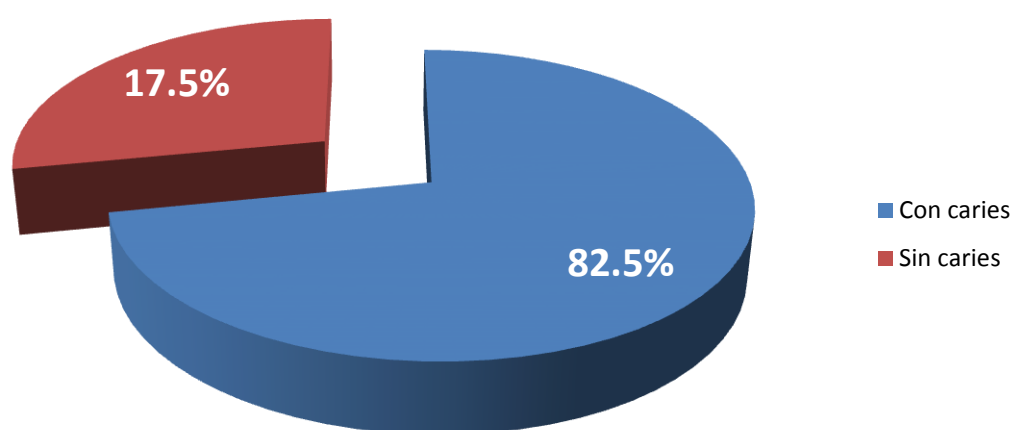


Gráfica V-2.Distribución de la muestra por grupos de edad.

V.1.1.3. PATOLOGÍA CARIOSA

V.1.1.3.1. Número de CRIES.

Para valorar la presencia o ausencia de caries, hemos seguido las normas que determina la OMS para su diagnóstico (95). En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes, un 82.5% presenta caries frente a un 17.5% que están libres de de ésta.

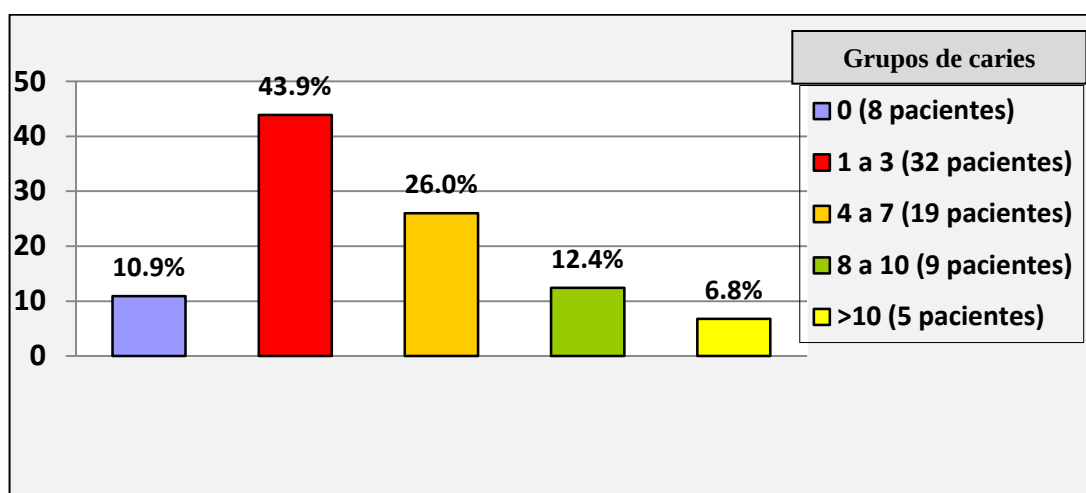


La media global de caries es de 4.47 con una desviación típica de 4.441, siendo el valor máximo de caries en un mismo paciente de 26. (Tabla V-2).

VARIABLE	GLOBAL
Media	4.47
Desviación típica	4.441
Valor mínimo	0
Valor máximo	26

Tabla V-2. Número de caries

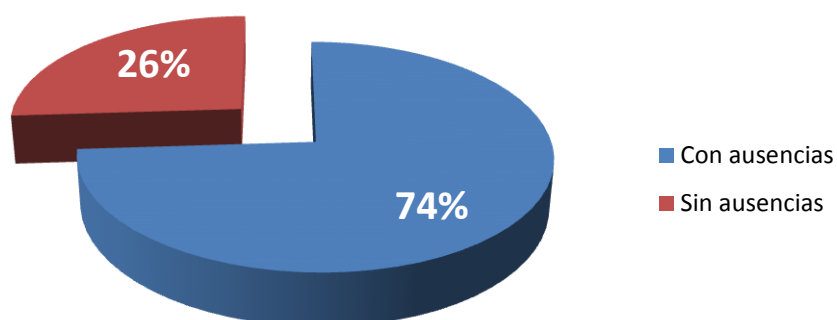
Cabe destacar que 8 pacientes (10.9%) estaban libres de caries, 32 pacientes (43.9%) tenían entre 1 y 3 caries, 19 pacientes (26.0%) tenían entre 4 y 7 caries, 9 (12.4%) individuos entre 8 y 10 caries y 5 pacientes (6.8%) presentaban más de 10 caries. (Gráfica V-3).



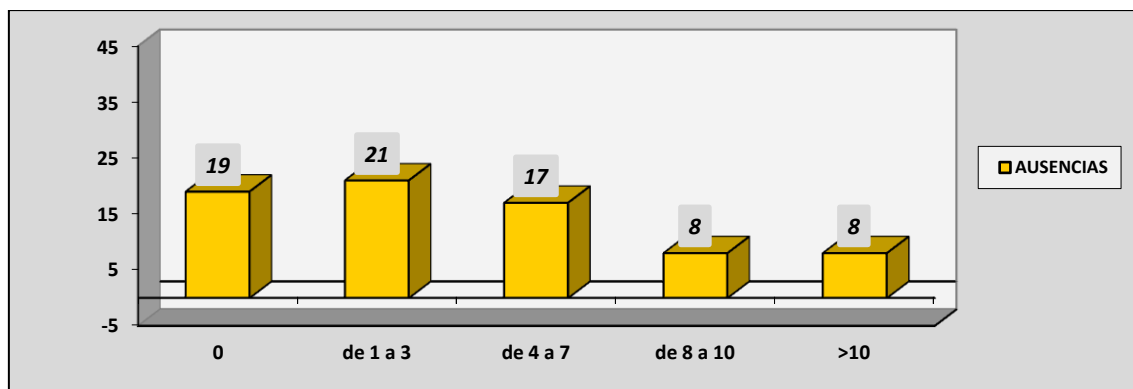
Gráfica V-3. Distribución de los pacientes con caries por grupos de caries.

V.1.1.3.2. Número de AUSENCIAS.

Se valoran el número de dientes que han perdido los pacientes, encontrándose en este estudio 19 pacientes que poseían todas las piezas dentarias (26.0%), frente a 54 enfermos que habían perdido al menos un diente, lo que suponía un 74% del total de individuos analizados.



De los 73 pacientes, 21 (28.8%) tenían entre 1 y 3 ausencias en boca, 17 (23.2%) presentaron entre 4 y 7, tan sólo 8 (11.0%) enfermos obtuvieron un recuento de entre 8 y 10 pérdidas dentales y 8 (11.0%) pacientes fueron diagnosticados de más de 10 dientes ausentes. (Gráfica V-4)



Gráfica V-4. Distribución de los pacientes por grupos de ausencias.

El valor máximo global de dientes perdidos ha sido de 21 en un mismo paciente. La media de dientes perdidos por paciente ha sido de 4.52, con una desviación típica de 5.178 (Tabla V-3).

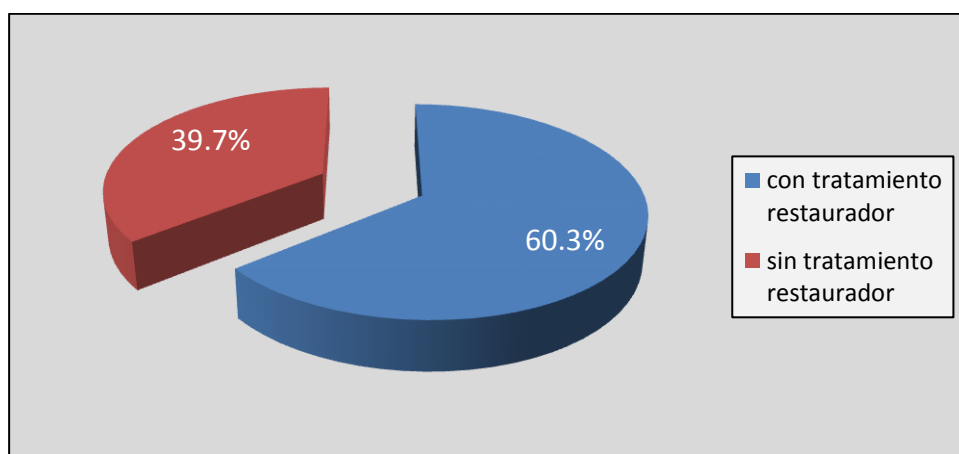
VARIABLE	GLOBAL
Media	4.52
Desviación estándar	5.178
Valor mínimo	0
Valor máximo	21

Tabla V-3. Ausencias dentarias.

V.1.1.3.3. Número de OBTURACIONES.

Este apartado incluye los dientes que han recibido una obturación, o un tratamiento conservador para evitar la progresión de la caries.

Se han encontrado 29 enfermos sin ningún tipo de tratamiento conservador realizado (39.7%), frente a 44 personas a las que se les había realizado al menos una obturación (60.3%) (Gráfica V-5).



Gráfica V-5. Distribución del tratamiento restaurador.

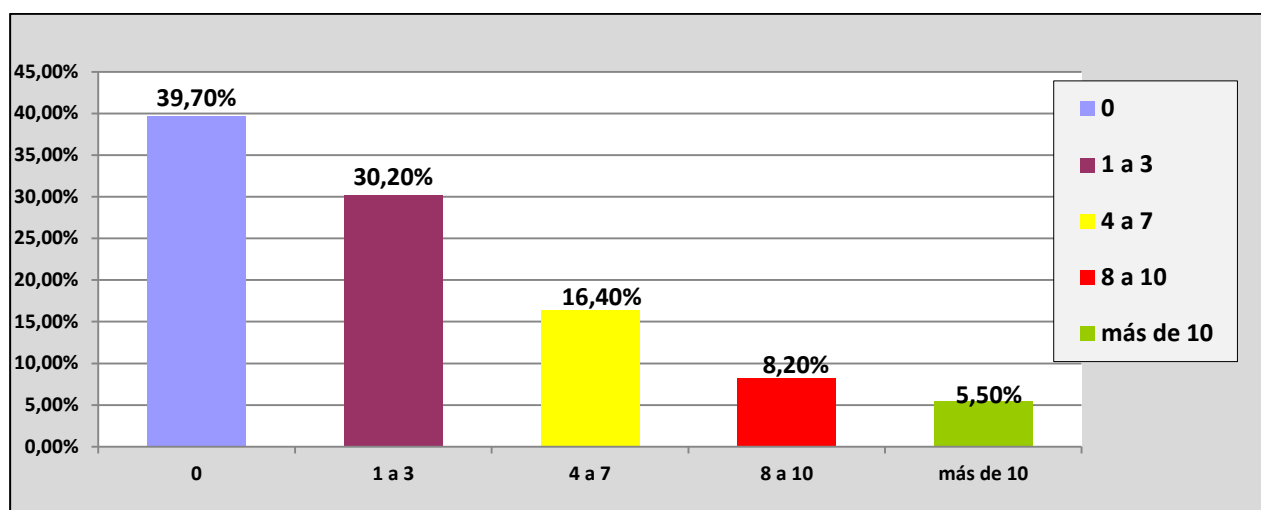
La media de obturaciones por enfermo ha sido de 2.89, con una desviación típica de 3.608.

El número máximo de obturaciones en un mismo paciente, fue de 16 dientes restaurados (Tabla V-4).

VARIABLE	GLOBAL
Media	2.89
Desviación típica	3.608
Valor mínimo	0
Valor máximo	16

Tabla V-4. Obturaciones dentales.

El mayor porcentaje de individuos, un 39.7% (29 pacientes) no tenía ninguna obturación en boca, mientras que los que más obturaciones presentaban, en orden decreciente eran el 30.2% (22 pacientes), que tenían entre 1 y 3 obturaciones, el 16.4% (12 pacientes) que tenía entre 4 y 7 obturaciones, el 8.2% (6 pacientes) para el grupo de 8 a 10 restauraciones, y el 5.5% (4 pacientes) para el grupo de más de 10 restauraciones (Gráfica V-6).



Gráfica V-6. N° de pacientes con obturaciones agrupadas en intervalos.

V.1.1.3.4. Índice CAO.

Este índice, mide la prevalencia de caries en un momento determinado, usando como unidad de medida el diente. Puede ser individual o poblacional. Si es individual, el denominador es la unidad, mientras que si es de población, el divisor corresponde al número de individuos de dicha población.

El valor medio para el Índice C.A.O. ha sido de 11.88, con una DT de 6.932. El valor máximo que se ha alcanzado en la muestra ha sido de 28.

VARIABLE	GLOBAL
Media	11.88
Desviación estándar	6.932
Valor mínimo	0
Valor máximo	28

Tabla V-5. Índice CAO.

En nuestra muestra, el valor 0 se ha encontrado tan sólo en 2 pacientes (2.7%) y los valores superiores a 0 se han recogido en 71 individuos, lo que representa un 97.3% del total de la muestra.

V.1.1.3.5. Índice CAOM.

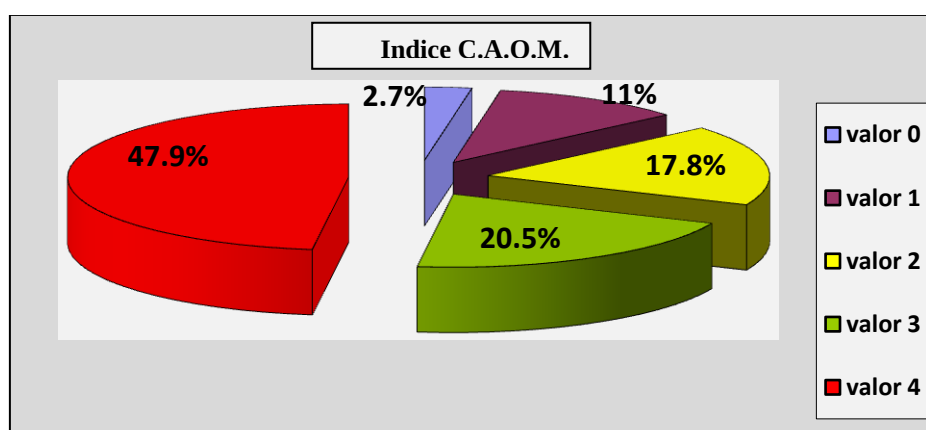
Este índice valora el grado de afectación del primer molar permanente. Refleja el número de dientes cariados, obturados y ausentes, teniendo en cuenta sólo los primeros molares, y siendo su valor máximo cuatro. Al igual que el CAO, el CAOM puede ser individual o colectivo.

El valor medio del Índice C.A.O.M fue de 3, con un error estándar de la media de 1.167. El valor mínimo fue de 0 y el mayor de 4 (Tabla V-6).

VARIABLE	GLOBAL
Media	3.0
Desviación estándar	1.167
Valor mínimo	0
Valor máximo	4

Tabla V-6. Índice CAOM.

En nuestra muestra, 2 pacientes presentaban un valor para el C.A.O.M de 0, lo que representa un 2.7% del total de pacientes, 8 pacientes (11%) presentaban al menos un primer molar cariado, obturado o ausente. Un 47.9% de pacientes (35 pacientes) presentaban los cuatro primeros molares afectados, un 20.5% (15 pacientes) presentaban tres molares alterados y un 17.8% (13 pacientes) tenían al menos dos molares comprometidos (Gráfica 7).



Gráfica V-7. Distribución de los valores de C.A.O.M.

V.1.1.3.6. INDICE DE RESTAURACIÓN.

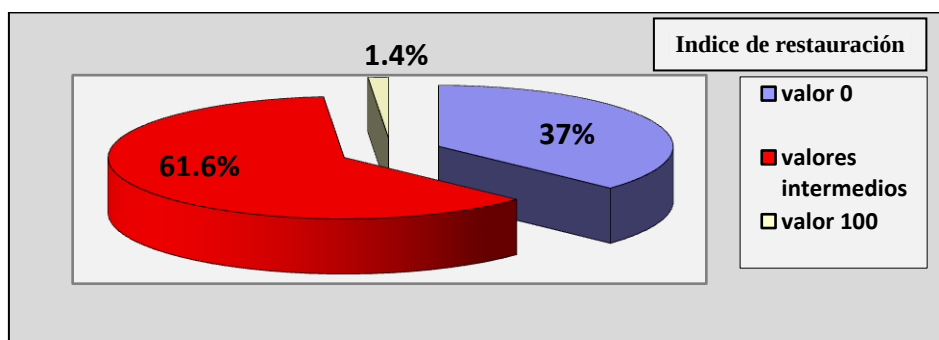
Indica el grado de dientes restaurados que tiene el paciente. Es un índice que refleja en cierta forma el nivel de motivación e importancia que para el paciente representa su salud bucodental. Lo ideal es que coincida con el 100%, lo que indicaría que todo el índice CAO es a costa del componente de obturaciones del mismo, es decir, que ha tenido interés en conservar sus dientes.

La media para el índice de restauración ha sido de 23.09, y una desviación típica de 24.715. (Tabla V-7).

VARIABLE	GLOBAL
Media	23.09
Desviación típica	24.715
Mínimo	0
Máximo	100

Tabla V-7. Índice de restauración (IR).

De los 73 enfermos estudiados, 27 presentaban un valor del índice de restauración de 0, lo cual indica que no poseían ninguna restauración en boca. Tan sólo 1 paciente presentaron un índice de restauración del 100%, es decir, todos los dientes estaban restaurados y no existía ninguno con caries, y por tanto el resto, 45 pacientes, presentaban valores intermedios (Gráfica V-8).



Gráfica V-8. Distribución del I.R.

V.1.1.4. PATOLOGÍA PERIODONTAL.

V.1.1.4.1. Índice de higiene oral: INDICE DE PLACA DE O'LEARY Y COL.

De la muestra estudiada, sólo a 62 pacientes se les pudo hacer el índice de placa.

El valor medio del índice placa para los 62 individuos estudiados ha sido de 76.28, con una desviación típica de 20.926. (Tabla V-8).

VARIABLE	GLOBAL
Media	76.28
Desviación típica	20.926
Valor mínimo	0
Valor máximo	100

Tabla V-8. Índice de Placa (IP).

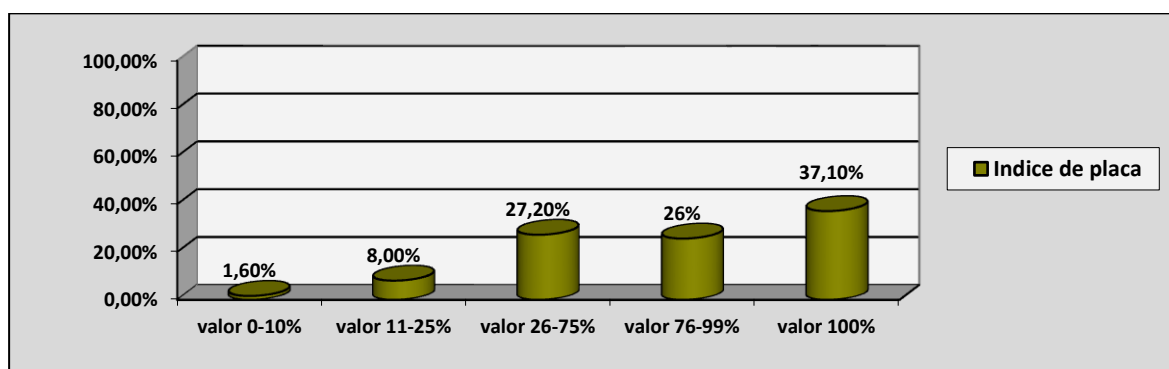
Únicamente 1 enfermo (1.6%) presentaba todas sus superficies dentales libres de placa bacteriana. Por el contrario, 61 pacientes poseían placa en todas sus superficies dentarias (Figura V-1), lo que constituye un 98.4% de todos los individuos estudiados (Tabla V-9). Es más, 23 de los 62 pacientes explorados, presentaban placa bacteriana en el 100% de sus superficies dentales, lo que representaba un valor del 37.1% de la muestra estudiada (Gráfica V-9), esto nos indica que la higiene era bastante deficiente en la mayoría de los pacientes.



Imagen 9. Tinción de los dientes con el revelador de placa bacteriana (Plac-control®), para medir el I.P, en una paciente con mieloma múltiple.

I.	Placa	GLOBAL	%
	0-10 %	1	1.6
	11-25 %	5	8.0
	26-75 %	17	27.2
	76-99 %	16	25.6
	100 %	23	37.1
	Total	62	100

Tabla V-9. Distribución de los valores de I.P agrupados por % de afectación.



Gráfica V-9. Distribución de los valores de I.P agrupados en intervalos.

V.1.1.4.2. INDICE DE NECESIDADES DE TRATAMIENTO PERIODONTAL O C.P.I.T.N.

Cuando en la tabla aparece una X, nos referimos a que ese sextante ha sido excluido, bien porque no estaba presente en boca 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 todos los pacientes y en todos los sextantes, predominaba el valor 0, es decir, la salud periodontal, sobre todo en el sextante 2º y en el 4º seguido del valor 1, 2, 3 y 4, respectivamente, aunque éste último valor sólo se encontraba en el sextante 1º y 4º.

En cuanto a la enfermedad periodontal, deteniéndonos en cada sextante, observamos:

- En el sextante 1º predomina el valor 1 (29.5%), seguido en orden decreciente del valor 3 (16.4%), el valor 2 (14.8%), y el valor 4 (1.6%) respectivamente.
- En el sextante 2º predomina el 1 (36.5%), seguido de los valores 2 y 3 por igual (4.8% cada uno). No hubo ningún paciente con valor 4.
- En el sextante 3º predomina el valor 1 (26.3%), seguido de los valores 2 y 3 por igual (15.8%, respectivamente). No hubo ningún paciente con valor 4.
- En el sextante 4º predomina el valor 1 (32.1%) seguido del valor 2 (16.1%), y después el 3 (10.7%) y el 4 (1.8%).
- En el sextante 5º predomina el valor 1 (33.9%), seguido de los valores 2 (19.4%) y 3 (8.1%), no encontrándose el valor 4.
- En el sextante 6º predomina también el valor 1 (31.6%) seguido del valor 2 (15.8%) y del valor 3 (14%). No hubo ningún paciente con valor 4.

Los sextantes que peor están son el 1º y el 4º.

También llama la atención la gran cantidad de sextantes excluidos, sobre todo de las zonas posteriores (Tablas V-10 y V-11).

SEXTANTES SUPERIORES

VALORES	Sextante 1°	%	Sextante 2°	%	Sextante 3°	%
0	23	37.7	34	54	24	42.1
1	18	29.5	23	36.4	15	26.3
2	9	14.8	3	4.8	9	15.8
3	10	16.4	3	4.8	9	15.8
4	1	1.6	0	0	0	0
X	61	100	63	100	57	100

Tabla V-10. CPITN sextantes superiores.

SEXTANTES INFERIORES

VALORES	Sextante 4°	%	Sextante 5°	%	Sextante 6°	%
0	22	39.3	24	38.6	22	38.6
1	18	32.1	21	33.9	18	31.6
2	9	16.1	12	19.4	9	15.8
3	6	10.7	5	8.1	8	14.0
4	1	1.8	0	0	0	0
X	56	100	62	100	57	100

Tabla V-11. CPITN sextantes inferiores.

V.1.1.5. PATOLOGÍA SALIVAL.

V.1.1.5.1. TEST DE SALIVA GLOBAL BASAL (TSG I).

Este test mide la cantidad de saliva que produce el individuo en condiciones basales. Debido a diversas circunstancias, ajenas a nuestra voluntad, a todos los pacientes de la muestra no se les pudo realizar dicho test, y solo se les realizó a 61 pacientes.

La media global, de milímetros empapados para la TSG I fue de 52.2, con una DT de 37.053, y un rango con valores mínimo y máximo de 0 a 160 milímetros, respectivamente (Tabla V-12).

VARIABLE	GLOBAL
Media	52.2
Desviación típica	37.053
Valor mínimo	0
Valor máximo	160

Tabla V-12. Test de saliva global basal (TSG I).

V.1.1.5.2.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 61 pacientes

La media global, de milímetros empapados, para la TSG II fue de 76.16, con una DT de 41.079, y un rango con valores mínimos y máximos de 10 y 170 milímetros, respectivamente (Tabla V-13).

VARIABLE	GLOBAL
Media	76.16
Desviación típica	41.079
Valor mínimo	10
Valor máximo	170

TablaV-13. Test de saliva global estimulada (TSG II).

V.1.1.6. ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HOSPEDADOR (EICH), ORAL O SISTÉMICO.

Como estos pacientes eran sometidos a TPH, era muy posible encontrar uno de sus mayores efectos indeseables: la aparición de EICH, oral o sistémico.

De los 73 pacientes estudiados, 43 (52.4%) no presentaban ningún tipo de lesión compatible con EICH sistémico, mientras que 30 (36.6%) de ellos sí que fueron diagnosticados de esta lesión. De esos 73 pacientes, 34 (41.5%) estaban libres de EICH oral y 39 pacientes (47.6%) sí que tenían esta lesión.

Con respecto a la localización del EICH oral, las lesiones pueden distribuirse, por orden decreciente de frecuencia, de la siguiente forma: 12 lesiones se ubican en mucosa yugal, 10 lesiones en la lengua, 7 en paladar, 3 lesiones en las zonas labio y trígono retromolar, respectivamente, y 2 lesiones en encía y en suelo de boca, respectivamente cada una.

V. 2. ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS DATOS OBTENIDOS. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

Hemos buscado algún tipo de interrelación entre las diferentes variables, aplicando diversas pruebas estadísticas, y a partir de ellas hemos interpretado sus resultados.

Entre las interdependencias, asociaciones, relaciones o diferencias que pretendemos establecer están:

V.2.1. EDAD CON:

V.2.1.1. PATOLOGÍA CARIOSA.

Tras aplicar el índice de *correlación de Pearson*, se observa que sólo existen relaciones o correlaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre:

- Edad y número de caries: correlación negativa, a más edad, menos caries. Esto lo confirma el alto índice de restauración que tienen, y denota las implicaciones en el cuidado bucodental.
- Edad y ausencias: correlación positiva, a más edad, más ausencias.
- Edad e índice CAO: correlación positiva, a más edad, mayor valor del índice CAO

		EDAD
Nº CRIES	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,258 [*] ,027 73
AUSENCIAS	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,652 ^{**} ,000 73
Nº OBTUR	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,166 ,161 73
I. REST	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,088 ,466 71
CAO	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,408 ^{**} ,000 73
CAOm	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,041 ,728 73

Tabla V-14. Edad y patología cariosa.

V.2.1.2. INDICE DE PLACA.

Entre la edad y el índice de placa (IP), tras aplicar la *correlación de Pearson*, no se observa una relación estadísticamente significativa ($p>0.05$).

		I. PLACA
EDAD	Correlación de Pearson	,064
	Sig. (bilateral)	,624
	N	62

Tabla V-15. Edad e ÍP.

V.2.1.3. TSG I Y TSG II.

Entre la edad y el TSG (I y II), tras aplicar la *correlación de Pearson*, tampoco se observa una relación estadísticamente significativa ($p>0.05$), con lo que no se establece que en la cantidad de saliva basal o estimulada no influye en absoluto la edad de éstos pacientes.

		EDAD
TSG I	Correlación de Pearson	-,069
	Sig. (bilateral)	,596
	N	61
TSG II	Correlación de Pearson	-,143
	Sig. (bilateral)	,271
	N	61

Tabla V-16. Edad y TSG.

V.2.2. PATOLOGIA CARIOSA CON:

V.2.2.1. INDICE DE PLACA.

Cuando establecemos correlaciones, aplicando la *correlación de Pearson*, entre el índice de placa y los distintos índices que avalúan la patología cariosa, se observa que hay una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre:

- Índice de placa y número de caries: correlación positiva. A más placa, más caries.
- Índice de placa y número de obturaciones: correlación negativa. A más placa, menos obturaciones.
- Índice de placa e Índice de restauración (IR): correlación negativa. A más placa, menor IR.

		I. PLACA
Nº CARIES	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,255* ,045 62
AUSENCIAS	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,068 ,600 62
Nº OBTUR	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,302* ,017 62
I. REST	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-,302* ,017 62
CAO	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,049 ,703 62
CAOm	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	,029 ,822 62

Tabla V-17. Caries e IP.

V.2.2.2. TSG I Y TSG II.

Tras establecer una *correlación de Pearson* entre las variables relativas a la patología cariosa y los distintos test de saliva global (I o basal y II o estimulada), se observa que hay una relación negativa, estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el TSG I y los índices CAO y CAOm, es decir, a menos TSG I más CAO y más CAOm.

		TSG I	TSG II
Nº CRIES	Correlación de Pearson	-,045	-,063
	Sig. (bilateral)	,729	,632
	N	61	61
AUSENCIAS	Correlación de Pearson	-,245	-,154
	Sig. (bilateral)	,057	,237
	N	61	61
Nº OBTUR	Correlación de Pearson	-,096	,036
	Sig. (bilateral)	,463	,786
	N	61	61
I. REST	Correlación de Pearson	,002	,032
	Sig. (bilateral)	,990	,809
	N	59	59
CAO	Correlación de Pearson	-,260*	-,135
	Sig. (bilateral)	,043	,301
	N	61	61
CAOm	Correlación de Pearson	-,358**	-,158
	Sig. (bilateral)	,005	,222
	N	61	61

Tabla V-18. Caries y TSG.

V.2.3. INDICE DE PLACA CON C.P.I.T.N.

Para ver esta relación, se procedió a hacer un análisis estadístico con una ANOVA, y se obtuvieron los siguientes resultados:

V.2.3.1. C.P.I.T.N DEL SEXTANTE I

I. PLACA

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
0	21	67,905714	31,9331517	6,9683850	53,369918	82,441511
1	18	85,846667	18,6151106	4,3876236	76,589590	95,103743
2	9	63,888889	38,0675007	12,6891669	34,627618	93,150160
3	8	89,828750	22,2228887	7,8569777	71,249950	108,407550
4	1	100,000000	.	.	.	.
Total	57	76,577018	29,2353673	3,8723190	68,819830	84,334205

Prueba de homogeneidad de varianzas

I. PLACA

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
4,850 ^a	3	52	,005

a. Los grupos con un único caso se ignorarán al calcular la prueba de homogeneidad de la varianza para I. PLACA.

En el sextante I, el IP se encuentra más elevado en aquellos pacientes que cuentan con un valor 4 y 1 de CPTIN, respectivamente, seguidos del valor 0 y 2.

Se observa una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el IP y el valor de CPITN.

V. 2.3.2. C.P.I.T.N DEL SEXTANTE II

I. PLACA

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
0	31	71,573226	31,1186513	5,5890748	60,158812	82,987639
1	22	81,225455	23,1292959	4,9311825	70,970499	91,480410
2	3	46,946667	45,9461101	26,5269990	-67,189798	161,083131
3	3	96,076667	6,7954127	3,9233333	79,195926	112,957408
Total	59	75,166102	29,2163431	3,8036439	67,552281	82,779922

Prueba de homogeneidad de varianzas

I. PLACA

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
2,886	3	55	,044

Pruebas robustas de igualdad de las medias

I. PLACA

	Estadístico ^a	gl1	gl2	Sig.
Welch	4,614	3	7,395	,041
Brown-Forsythe	1,727	3	3,999	,299

En el sextante II, el IP se encuentra más elevado en aquellos pacientes que cuentan con un valor 4 y 1 de CPTIN, respectivamente, seguidos del valor 0 y 2, al igual que ocurre en el sextante I.

Se observa una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el IP y el valor de CPITN, si aplicamos la *prueba estadística de Levene y Welch*.

V.2.3.3. C.P.I.T.N DEL SEXTANTE III

I. PLACA

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
0	24	74,341667	31,6081223	6,4519810	60,994727	87,688606
1	14	74,988571	24,3854704	6,5172911	60,908820	89,068323
2	9	63,888889	38,0675007	12,6891669	34,627618	93,150160
3	8	95,161250	6,7842979	2,3986115	89,489435	100,833065
Total	55	75,824182	29,4896025	3,9763772	67,852026	83,796338

Prueba de homogeneidad de varianzas

I. PLACA

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
6,082	3	51	,001

Pruebas robustas de igualdad de las medias

I. PLACA

	Estadístico ^a	gl1	gl2	Sig.
Welch	6,311	3	22,435	,003
Brown-Forsythe	1,920	3	23,960	,153

a. Distribuidos en F asintóticamente.

En el sextante III, se observa una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) tanto para *Levene* como para la *prueba de Welch*.

Hay una relación positiva sobre todo entre el mayor IP que se da en el valor 3, seguido del 1, 0 y 2, sucesivamente.

V.2.3.4. C.P.I.T.N DEL SEXTANTE IV

I. PLACA

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
0	22	71,817727	31,6056262	6,7383422	57,804578	85,830877
1	17	74,624706	23,7534085	5,7610478	62,411830	86,837582
2	9	71,147778	40,6958514	13,5652838	39,866177	102,429378
3	6	92,525000	8,3984469	3,4286516	83,711371	101,338629
Total	54	74,890556	29,3988690	4,0006793	66,866209	82,914902

Prueba de homogeneidad de varianzas

I. PLACA

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
5,357	3	50	,003

Pruebas robustas de igualdad de las medias

I. PLACA

	Estadístico ^a	gl1	gl2	Sig.
Welch	4,067	3	22,605	,019
Brown-Forsythe	,909	3	22,132	,453

a. Distribuidos en F asintóticamente.

En el sextante IV, el mayor índice de placa se da en los individuos que obtienen un valor 3, seguidos del 1, 0 y 2 respectivamente. A ningún paciente se le asigna el valor 4 en este sextante.

Igual que en los casos anteriores, al aplicar una prueba estadística de Levene y de Welch, queda manifiesta una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el IV sextante y el IP:

V.2.3.5. C.P.I.T.N DEL SEXTANTE V

I. PLACA

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
0	22	68,826818	32,7580252	6,9840344	54,302723	83,350913
1	20	79,805500	22,2179777	4,9680908	69,407166	90,203834
2	12	78,360833	37,0776001	10,7033812	54,802850	101,918816
3	4	89,792500	7,3677739	3,6838869	78,068728	101,516272
Total	58	76,031034	29,4536403	3,8674524	68,286595	83,775474

Prueba de homogeneidad de varianzas

I. PLACA

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
4,381	3	54	,008

Pruebas robustas de igualdad de las medias

I. PLACA

	Estadístico ^a	gl1	gl2	Sig.
Welch	4,067	3	22,305	,063
Brown-Forsythe	,909	3	22,232	,453

Para el V sextante, los valores máximos de IP se sitúan en los pacientes a los que se les asignó valor 3, seguidos del valor, 1, 2 y 0, respectivamente. Ningún individuo fue asignado en este sextante con el valor 4.

Hay una significación estadística si aplicamos la *prueba de Levene* ($p < 0.05$), no así con el *Welch* o el *Brown-Forsythe*.

V.2.3.6. C.P.I.T.N DEL SEXTANTE VI

I. PLACA

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
0	21	66,768571	31,9557784	6,9733225	52,222475	81,314667
1	17	77,517647	27,9350332	6,7752407	63,154778	91,880516
2	9	81,052222	34,5763123	11,5254374	54,474516	107,629929
3	7	88,432857	13,2664121	5,0142325	76,163472	100,702242
Total	54	75,341481	29,6668766	4,0371506	67,243983	83,438980

Prueba de homogeneidad de varianzas

I. PLACA

Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
2,236	3	50	,096

Pruebas robustas de igualdad de las medias

I. PLACA

	Estadístico ^a	gl1	gl2	Sig.
Welch	4,089	3	21,305	,074
Brown-Forsythe	,910	3	22,232	,529

a. Distribuidos en F asintóticamente.

Para el VI sextante, los valores máximos de IP se sitúan en los pacientes a los que se les asignó valor 3, seguidos del valor, 2, 1 y 0, respectivamente, no habiendo ningún individuo con valor 4.

Hay una significación estadística si aplicamos la *prueba de Levene* ($p < 0.05$), no así con el *Welch* o el *Brown-Forsythe*.

V.2.4. EICH ORAL CON:

V.2.4.1. TSG I Y TSG II.

Se observa que la media de TSG I es ligeramente mayor en el grupo de pacientes con EICH oral, mientras que con la media de TSG II ocurre todo lo contrario, que es ligeramente mayor en el grupo de pacientes sin EICH oral, sin que existan diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

Estadísticos de grupo

EICH ORAL		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TSG I	Ausencia	31	59,45	38,392	6,895
	Presencia	30	44,70	34,660	6,328
TSG II	Ausencia	31	74,45	43,251	7,768
	Presencia	30	77,93	39,368	7,188

Tabla V-19. EICH oral y TSG.

Si aplicamos una *t de student*, vemos que no existe una relación estadísticamente significativa entre el EICH oral y el TSG I o TSG II.

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			
		T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
TSG I	Se han asumido varianzas iguales	1,574	59	,121	14,752
	No se han asumido varianzas iguales	1,576	58,723	,120	14,752
TSG II	Se han asumido varianzas iguales	-,328	59	,744	-3,482
	No se han asumido varianzas iguales	-,329	58,784	,743	-3,482

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias			
		T	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias
TSG I	Se han asumido varianzas iguales	1,574	59	,121	14,752
	No se han asumido varianzas iguales	1,576	58,723	,120	14,752
TSG II	Se han asumido varianzas iguales	-,328	59	,744	-3,482
	No se han asumido varianzas iguales	-,329	58,784	,743	-3,482

Tabla V-20. EICH oral y TSG (2).

Si atendemos a la localización bucal del EICH con respecto a los niveles de TSG I y TSG II, observamos que los que mayor TSG I tienen son aquellos pacientes con EICH en encía, y los que mayor TSG II tienen son los que presentan el EICH en lengua.

Tras aplicar una ANOVA, no observamos relación estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

ANOVA

		Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
TSG I	Inter-grupos	6944,786	6	1157,464	,908	,497
	Intra-grupos	67590,947	53	1275,301		
	Total	74535,733	59			
TSG II	Inter-grupos	2977,532	6	496,255	,289	,940
	Intra-grupos	91127,201	53	1719,381		
	Total	94104,733	59			

Tabla V-21. EICH oral y TSG (3).

V.2.4.2. INDICE DE PLACA.

Apreciamos que el grupo que no presenta EICH oral tiene un índice de placa ligeramente mayor que el grupo que si tiene EICH oral.

Estadísticos de grupo					
EICH ORAL		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
I. PLACA	Ausencia	28	80,698571	24,0533604	4,5456578
	Presencia	34	72,641176	32,2974061	5,5389595

Tabla V-22. EICH oral e IP.

Si aplicamos una ANOVA, con la *prueba de Levene*, observamos que hay una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la placa bacteriana y el EICH.

Prueba de muestras independientes					
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas			
		F	Sig.		
I. PLACA	Se han asumido varianzas iguales	7,700	,007		
	No se han asumido varianzas iguales				
	No se han asumido varianzas iguales				

Tabla V-23. EICH oral e IP (2).

Con respecto a la localización del EICH oral y su relación con el IP, observamos que los pacientes que tienen peor higiene bucal son aquellos cuyo EICH se localiza en paladar y en trígono retromolar, superando en ambos casos el 88.2% de placa bacteriana.

Si realizamos una ANOVA, se observa que hay una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la localización del EICH y los elevados valores de IP. Y lo mismo ocurre si aplicamos el test de Welch y el test de Brown-Forsythe

ANOVA						
		Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
I. PLACA	Inter-grupos	11683,882	6	1947,314	2,711	,022
	Intra-grupos	38785,389	54	718,248		
	Total	50469,271	60			

Tabla V-24. EICH oral e IP (3).

Pruebas robustas de igualdad de las medias					
		Estadístico ^a	gl1	gl2	Sig.
I. PLACA	Welch	32,245	6	8,954	,000
	Brown-Forsythe	3,264	6	17,155	,025

Tabla V-25. EICH oral e IP (4).

V.2.4.3. INDICES DE PATOLOGÍA CARIOSA.

Observamos, que el grupo con EICH oral tiene una media de obturaciones mayor (3.46) que el grupo sin lesión oral (2.24).

Estadísticos de grupo					
EICH ORAL		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nº OBTUR	Ausencia	34	2,24	3,276	,562
	Presencia	39	3,46	3,824	,612

Tabla V-26. EICH oral y nº obturaciones.

Tras aplicar la *prueba de Levene*, vemos que no hay relación estadísticamente entre la aparición de un EICH y el número de obturaciones.

Prueba de muestras independientes			
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Nº OBTUR	Se han asumido varianzas iguales	1,319	,255
	No se han asumido varianzas iguales		

Tabla V-27. EICH oral y nº obturaciones (2).

Con respecto a la relación entre el número de caries y la localización de los EICH en boca, vemos que tras aplicar una prueba de homogeneidad de varianzas hay una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), no así cuando realizamos una ANOVA.

Prueba de homogeneidad de varianzas				
	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Nº OBTUR	2,287	6	64	,046

Tabla V-28. EICH oral y nº obturaciones (3).

ANOVA						
		Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Nº OBTUR	Inter-grupos	113,981	6	18,997	1,510	,189
	Intra-grupos	805,118	64	12,580		
	Total	919,099	70			

Tabla V-29. EICH oral y nº obturaciones (4).

El mayor número de obturaciones (media de 9.5) la presentaban los pacientes que tenían EICH en encía, y los que menos (2.5), los que tenían el EICH en la lengua.

V.2.5. EICH SISTÉMICO CON:

V.2.5.1. TSG I Y TSG II.

Los valores de TSG I y TSG II son muy similares entre los pacientes que tienen EICH sistémico y los que no lo tienen.

Tras realizar una *prueba de Levene* no se observan relaciones estadísticamente significativas ($p>0.05$).

Estadísticos de grupo				
EICH	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
TSG I	Ausencia	39	53,90	34,008
	Presencia	22	49,18	42,601
TSG II	Ausencia	39	76,00	36,919
	Presencia	22	76,45	48,528

Tabla V-30. EICH sistémico y TSG.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
TSG I	Se han asumido varianzas iguales	,995	,323
	No se han asumido varianzas iguales		
TSG II	Se han asumido varianzas iguales	1,064	,307
	No se han asumido varianzas iguales		

Tabla V-31. EICH sistémico y TSG (2).

V.2.5.2. ÍNDICE DE PLACA BACTERIANA.

El grupo de pacientes que no tiene EICH sistémico, tiene una media de IP mayor que el grupo de pacientes que tienen EICH, lo que quiere decir, que los pacientes con EICH sistémico están más concienciados sobre la importancia de la higiene bucodental.

EICH SISTÉMICO	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
I. Ausencia	33	82,575758	25,0165177	4,3548168
PLACA Presencia	29	69,115862	31,7457919	5,8950456

Tabla V-32. EICH sistémico e IP.

Tras aplicar una *prueba de Levene*, observamos que hay una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el EICH sistémico y el IP.

Prueba de muestras independientes			
		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
I. PLACA	Se han asumido varianzas iguales No se han asumido varianzas iguales	6,476	,014

Tabla V-33. EICH sistémico e IP (2).

V.2.5.3. PATOLOGÍA CARIOSA.

Estadísticos de grupo

EICH		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Nº OBTUR	0	43	2,19	3,088	,471
	1	30	3,90	4,088	,746

Tabla V-34. EICH sistémico y nº obturaciones.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas	
		F	Sig.
Nº OBTUR	Se han asumido varianzas iguales	4,433	,039
	No se han asumido varianzas iguales		

Tabla V-35. EICH sistémico y nº obturaciones (2).

Prueba de muestras independientes

		Prueba T para la igualdad de medias		
		Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
Nº OBTUR	Se han asumido varianzas iguales	,840	-3,389	-,039
	No se han asumido varianzas iguales	,883	-3,486	,058

Tabla V-36. EICH sistémico y nº obturaciones (3).

VI. DISCUSIÓN

VI. 1. GENERALIDADES.

Tras la búsqueda de trabajos o estudios para realizar la comparativa de resultados, no hemos encontrado en la literatura otros trabajos similares a éste. Es por ello que hemos utilizado Tesis doctorales publicadas, con muestras y pacientes equiparables a los nuestros, para contrastar los resultados en la discusión. Por un lado, haremos comparaciones con la tesis del Dr. Juan Antonio Ruíz Roca (11), profesor de la Unidad Docente en la Facultad de Odontología de Murcia y co-director de esta tesis, en la que realiza un estudio detallado del estado de salud bucodental de los pacientes con Leucemia que van a ser sometidos a TPH en La Región de Murcia; la tesis de la Dra. Ana Hernández Fernández (57), defendida en la Universidad de Murcia, en la que hace un estudio epidemiológico del estado de salud bucodental de los pacientes que van a ser sometidos a TPH por diferentes patologías, así como la tesis de la Dra. Mónica Paula López Galindo (58), de la Universitat de Valencia, en donde hace un examen bucodental a un grupo de pacientes oncológicos antes de recibir la QT, y de la Dra. M^a Victoria Eustaquio Raga (59), también de la Universitat de Valencia, cuya tesis constituye un estudio epidemiológico del estado de salud bucodental sobre una población elegida al azar.

También vamos a utilizar como referencia o como grupo control los datos de la tesis del Dr. Federico Martínez López (60), ex - profesor de la Unidad Docente en la Facultad de Odontología de Murcia, cuyo trabajo se llevó a cabo sobre una población general que acude a consulta en el gabinete dental de un Centro de Salud de la Región de Murcia.

Los datos de las Encuestas de Salud bucodental, no se ajustan en sus rangos de edades a nuestro propósito, puesto que todas las que hemos consultado hacen referencia a pacientes menores de 15 años, por lo que dada la poca homogeneidad con nuestra muestra, salvo en el rango de 1-15 años, no son datos comparables ni extrapolables.

El cáncer es la segunda causa de muerte en el primer mundo, por detrás de las enfermedades cardíacas. Sin embargo, las muertes por enfermedad cardíaca han disminuido un 45% en los EE.UU desde 1950 y continúan descendiendo, mientras que las muertes por cáncer están aumentando. En el año 2000, se diagnosticaron 1.22 millones de casos nuevos de cáncer (61).

Las estimaciones obtenidas en la incidencia de cáncer en España, demuestran un aumento en ambos sexos (62). Estos incrementos, entre otros factores, deben atribuirse al envejecimiento de la población, es decir, a la mayor esperanza de vida.

Majorana y cols. (62) exponen en su trabajo, acerca de las complicaciones orales en pacientes sometidos a TPH, que éstas complicaciones pueden suponer una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes, debido a que pueden interferir con el trasplante. La mucositis ocasionada por la toxicidad del régimen de acondicionamiento y la infección, son los problemas clínicos más severos. Por ello, una caries o una periodontitis no tratada pueden derivar en severas infecciones orales o sistémicas. Si además se desarrolla EICH, puede comprometer aún más el TPH, pues suele cursar, entre otras manifestaciones, con lesiones liquenoides y ulcerosas (57).

VI. 2. VARIABLES GENERALES.

VI.2.1. GÉNERO.

En nuestro estudio, se han recogido datos de un total de 73 pacientes, de los cuales el 67.12% eran varones y el 32.88% eran mujeres, con predominio por tanto de varones. Estos **porcentajes de sexo**, son algo diferentes a los que presentan los habitantes de la Región de Murcia, ya que según el Instituto Nacional de Estadística (INE), la población de Murcia a fecha de 1 de Enero de 2014 era de 1.466.818 habitantes, de los cuales 735.889 (50.17%) eran varones y 730.929 (49.83%) eran mujeres, es decir, una población bastante homogénea en cuanto al género (63). Para otros autores como Martínez López (60) la proporción hombre/mujer fue de 47.2% frente a 52.8%, mientras que para Ruíz Roca (11), la población se distribuyó en un 57.5% de hombres y un 42.5% de mujeres, y para López Galindo y cols. (58), en un 43.2% frente al 56.8%, es decir, un claro predominio de mujeres, mientras que para Hernández Fernández (57), ésta fue de 58% frente a 42%. Si vemos un cuadro resumen con los resultados de diferentes autores, nos daremos cuenta que la distribución por géneros (expresada en %) de nuestra muestra está fuera del rango de valores extremos.

	R. de Murcia	Martínez López	López Galindo	Hdez. Fdez.	Ruiz Roca	Martínez Millán
Hombres	50.64	47.2	43.2	58	57.5	67.12
Mujeres	49.36	52.8	56.8	42	42.5	32.88

Tabla VI-1. Comparativa de distribución por sexo.

VI.2.2. EDAD.

La **edad media**, fue de 42.26 años, con una desviación típica de 14.089 años, y un valor mínimo de 12 y máximo de 66 años. Según los datos del INE (63), la media de edad de la población española fue de 40 años en el año 2001, de 40.2 (38.9 años para los varones y 41.6 años para las mujeres) en 2006 y de 41.5 años en 2011. Hay una tendencia clara de la

población al envejecimiento. En la Región de Murcia la media de edad de la población se situaba en 2011 en 38.7 años.

Para autores como Martínez López (60), Ruíz Roca (11) o Hernández Fernández (57), la edad media de sus muestras fueron de 39.77 años, 39.14 años y de 42.4 años respectivamente, es decir, similares también a las de nuestro estudio.

Por tanto vemos que la edad media de nuestra muestra coincide bastante con la edad media nacional y con la obtenida por otros autores en trabajos similares.

Sin embargo, si comparamos los **grupos de edad** de este trabajo con los de la población murciana, a fecha de 1 de Enero de 2014, según el INE (63), vemos que los porcentajes de los grupos son poco coincidentes (ver tabla VI-2).

Grupos de edad	TESIS	MURCIA (www.ine.es)
0-14	1 (1.4%)	259.848 (17.7%)
15-24	7 (9.6%)	162.543 (11.1%)
25-34	16 (21.9%)	213.154 (14.5%)
35-44	15 (20.5%)	256.759 (17.5%)
45-54	14 (19.2%)	212.746 (14.5%)
55-64	18 (24.6%)	163.638 (11.2%)
65-74	2 (2.8%)	113.432 (7.7%)
>74	0 (0%)	107.868 (7.4%)
Total	73 (100%)	1.466.818 (100%)

Tabla VI-2. Comparativa de la distribución de las edades por grupos en nuestra muestra y en la Región de Murcia.

En nuestro trabajo, el grupo de edad más numeroso fue el de 55-64 años (24.6%), seguido del de 25-34 años (21.9%).

Para Martínez López (60) y Hernández Fernández (57), los más numerosos fueron el de 1-14 años (21%) para el primero, y el de 55-64 años (27.7%) para la segunda. En el estudio de Ruíz Roca (11), sin embargo, los resultados en estos grupos de edad fueron muy similares

a los nuestros, siendo el más numeroso el de 55-64 años (25%) seguido del de 25-34 años (22%).

VI. 3. PATOLOGÍA CARIOSA.

VI.3.1. NÚMERO DE CARIES.

Casi todos los artículos revisados hablan de prevalencia de caries e índices de salud bucodental C.A.O. y C.A.O.M. en menores de 15 años, y en nuestro estudio tan solo 1 paciente es menor de 15 años. De este modo, 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 en edades similares.

Según Santos Martí y cols. (64), la **caries dental** es la tercera enfermedad en frecuencia en nuestro país, después del cáncer y las enfermedades cardiovasculares, y es además la enfermedad oral más frecuente, suponiendo la principal causa de pérdida de dientes en España.

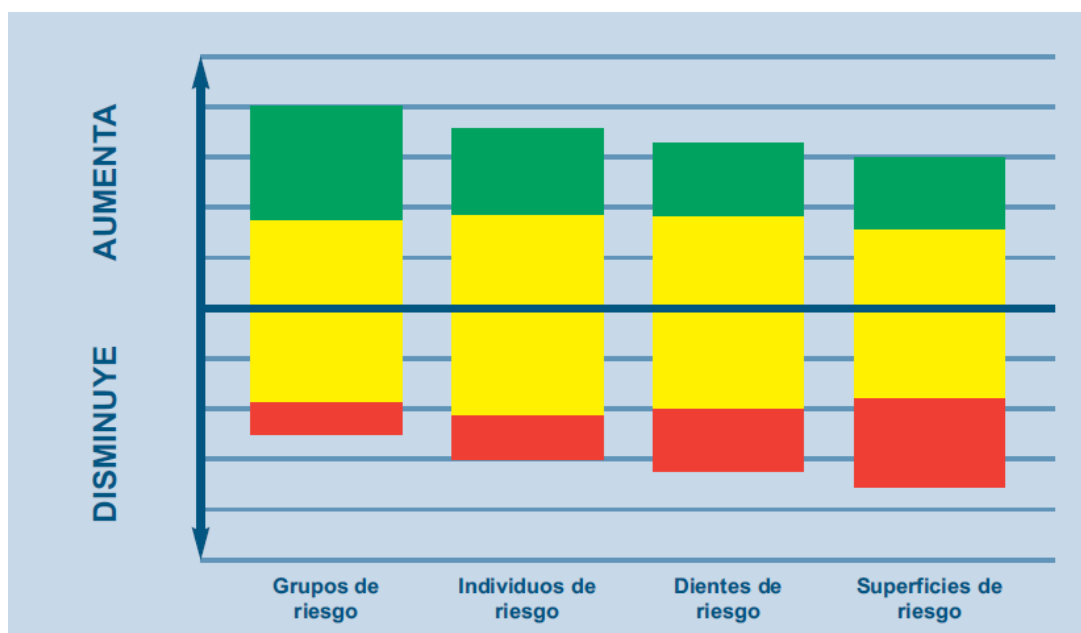
Con respecto a la etiología multifactorial de la caries dental, se dice que la placa bacteriana, y más concretamente microorganismos como el *Streptococcus Mutans* o el *Lactobacillus*, están en relación con la aparición de caries (65), por ello, no es de extrañar que los pacientes con mayores depósitos de placa bacteriana, sean también los que más dientes cariados presenten. Sin embargo, en el estudio realizado por López Galindo (58), no se cumple esta premisa, puesto que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IP y el nº de caries. En nuestro estudio, obtenemos una correlación positiva entre IP y caries, con una $p > 0.05$ ($p = 0.045$).

Para estos mismos autores, López Galindo y cols.(58), hay una relación significativa entre la caries y las ausencias, las obturaciones y el C.A.O.

En nuestro estudio, el 82.5% de los pacientes presentaba caries. La media de caries fue de 4.47, con una DT de 4.441. Estos valores son prácticamente idénticos a los obtenidos por Ruíz Roca (11), con una incidencia de caries del 82.5% y una media de 4.21 con una DT de 3.597 y Martínez López (60), donde la media fue de 4.11 con una desviación típica de 3.630.

En nuestro estudio, la media de caries más elevada se obtuvo en el grupo de 25 a 34 años, con un valor medio de 7.94 caries, y la más baja en el grupo de 55 a 64 años, de 1.06. La media más elevada en el estudio de Martínez López (60) se encontró en el grupo 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, y en el estudio de Ruíz Roca (11) el valor mayor se dio en el grupo de 25-34 años (26) y los menos afectados fueron los pacientes entre 65-74 años y entre 1-14 años, con una media de caries de 3.17 y 3.28, respectivamente, siendo ésta inferior que la nuestra.

En un trabajo publicado por la Fundación Dental Española (66), se hace un estudio prospectivo de datos hasta el 2020. Una de las cuestiones que plantean es la evolución del riesgo de caries en el seno de la sociedad española en el año 2020, concluyéndose que el riesgo va a continuar existiendo. En el mejor de los casos, los expertos piensan que se producirá una estabilización, siendo incluso posible un aumento del riesgo de patología (gráfica VI-1) (66).



Gráfica VI-1. Previsión de riesgo de caries para el 2020

González Sánchez y cols. (67) realizaron un estudio transversal en una población venezolana sobre 245 adultos jóvenes trabajadores, en los que analizaron, entre otras variables, la morbilidad por caries dental. El resultado fue que el 90.6% de la muestra tenía caries, incrementándose ésta con la edad, y encontrando que la edad más afectada, los 30 años, contaba con una incidencia de un 94.4%, predominando el sexo masculino, en un 91.2%, pero sin que existieran entre estos parámetros o variables, unas relaciones estadísticamente significativas.

Según otros estudios realizados en Chile (36), la presencia de caries dental en la población de 35-44 años fue del 98 al 100% mientras que para el grupo de 65-74 años fue del 100%, es decir, todos los pacientes tenían al menos una caries.

En la tesis doctoral de Eustaquio (59), que realizó un estudio transversal en la Comunidad Valenciana, en 733 adultos jóvenes con edades entre 35-44 años, y en 531 adultos mayores entre 65-74 años, obtuvo los siguientes resultados (tabla VI-3):

	Grupo 35-44 años	Grupo 65-74 años
Caries	92.2%	98.3%

Tabla VI-3. Incidencia de caries (59)

Para Martínez Tello (68), la media de caries en una población diabética fue de 2.28 ± 0.22 (DT: 2.81), mientras que para la población control fue de 1.97 ± 0.34 (DT: 2.87), sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos.

En cuanto a los datos obtenidos por Hernández Fernández (57), la media de caries fue de 4.69, siendo el grupo de 45-54 años el de mayor media de caries.

A la vista de lo anterior podemos ver que si bien la media de caries de nuestro trabajo es muy superior a la población tanto normal como diabética de Martínez Tello (68), es muy similar a la de la población normal de Martínez López (60) y a la de Hernández Fernández (57), habiendo variaciones en los distintos grupos de edad. En relación a la prevalencia de caries, en nuestro grupo es inferior al que obtienen Eustaquio Raga (59).

Según el estudio realizado por Santos-Silva y cols. (47), los pacientes que se han sometido a alo-TPH y que tuvieron un acondicionamiento con radioterapia padecen con mayor frecuencia de caries rampante, ocasionada por la reducción del flujo salival post-irradiación.

VI.3.2. AUSENCIAS.

En nuestro estudio obtuvimos que un 74% de los pacientes presentaba al menos una pieza ausente, con un 28.8% que tenían entre 1 y 3 ausencias en boca. La media de piezas ausentes

fue de 4.52, con una DT de 5.178. El grupo que presentó más ausencias fue el de edades entre 55-64 años, con una media de ausencias de 11.78, muy por encima de los resultados de los estudios de Ruíz Roca (11) con una media de 6.84 piezas ausentes en el mismo grupo de edad.

En el estudio de Ruíz Roca (11) encontramos un 66.7 % de pacientes con alguna ausencia, teniendo el 29.2% de ellos, pérdidas de entre 1-3 piezas. La media obtenida fue de 3.26, con una DT de 4.090, y el que menos el grupo entre 1-14 años, con una media de 0.25 ausencias. El grupo de 35-44 años tuvo una media de 3.52 ausencias.

Eustaquio (59) obtuvo en su estudio los siguientes resultados: el 95.1% de los individuos de 35-44 años presentan 21 o más dientes presentes en boca, mientras que este porcentaje para el grupo de mayor edad (65-74 años) es de 41.1%. La media de dientes presentes es de 26.05 y 14.92, para el grupo de menor y mayor edad, respectivamente, y la de ausentes de 1.95 para el primer grupo y de 13.08 para el segundo. El porcentaje de desdentados totales es de 0.1% para el grupo más joven y de 20.7% para el grupo de mayor edad, y si analizamos los datos de éste último grupo según el género, vemos que el 24.7% de varones eran desdentados, frente al 17.6% de mujeres, siendo estos datos estadísticamente significativos ($p < 0.05$), (el grado de edentulismo según sexo, para el grupo 65-74 años). En nuestro estudio no encontramos ningún caso de edentulismo, aunque esto puede deberse a que la muestra de pacientes mayores de 65 años, donde esta situación es más frecuente, fue muy baja, con sólo 2 pacientes.

Para otros autores como Martínez López (60), la media de las ausencias se estableció en 4.22, con una DT de 6.125. El grupo que más ausencias tuvo fue el de mayores de 75 años, con un promedio de 13.05 ausencias.

Para López Galindo y cols. (58), hay una relación estadísticamente significativa entre la edad y las ausencias, de manera que, a más edad, mayor es el número de ausencias, al igual que sucede en nuestro estudio. Además, en ambos estudios encontramos una relación estadística de la edad con el índice C.A.O., determinándose un aumento de este último con la edad.

En los estudios llevados a cabo en Chile (36) (69), la prevalencia de desdentados parciales fue del 79.7% y del 69.8% para el grupo de 34-45 años y 65-74 años, respectivamente. En cuanto a la ausencia total de dientes, ésta fue del 0.4% para el primer grupo y del 29.1% para el segundo.

En este estudio, 19 pacientes tenían todas las piezas en boca y los 54 restantes eran desdentados parciales, un 74% de la muestra.

En el estudio de Ruíz Roca (11), 40 pacientes tenían todos los dientes presentes en boca y 80 eran desdentados parciales, lo que supone el 66.7% del total de la muestra. El grupo que presentaba una mayor media de ausencias fue el de 55-64 años, al igual que nosotros, seguido del grupo de 45-54 años. Sin embargo, el grupo de 65-74 años tenía una media de ausencias de tan solo 3.

Para Hernández Fernández (57), el 67% de pacientes presentaba un edentulismo parcial, siendo la media de ausencias de 3.78 ± 0.67 (DT: 5.66). El grupo que más ausencias presentaba era también el de 55-64 años de edad, con una media de más de 8 ausencias, lo cual se acerca más a los resultados de nuestro estudio.

Para Martínez Tello (68), la media de ausencias fue de 10.65 ± 0.74 (DT: 9.07) para un grupo de diabéticos mientras que para el grupo control fue de 9.12 ± 0.94 (DT: 7.87), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Según el trabajo de Ruíz Roca (11),

la media de ausencias en los pacientes con leucemia fue de 3.26 ± 0.37 (DT: 4.09), y en nuestro trabajo fue de 4.52 piezas ausentes (DT: 5.178) es decir, hay muchas menos ausencias en pacientes que padecen leucemia y que han recibido QT o que han pasado por un TPH, que en pacientes diabéticos y que en grupo control.

En resumen, teniendo en cuenta la disparidad de protocolos de los trabajos revisados, vemos que nuestro % de ausencias (74%) está dentro de los márgenes de los datos aportados por otros autores con medias globales similares o superiores. Martínez López (60) halla 3.05 de media en >75 años. Esto llama la atención, pues se presupone que a mayor edad hay un mayor número de ausencias. En el caso de Martínez López (60), el estudio se hace en un ambulatorio de la asistencia dental pública. Aquí, en el catálogo de prestaciones no se contempla la elaboración ni reparación/manipulación de prótesis, que es el tratamiento más frecuente en esta edad para solventar los problemas de masticación debidos a las ausencias dentales. Así pues, salvo úlceras o problemas producidos por prótesis, no suelen acudir a consulta, representando un sesgo importante en este estudio.

Con respecto a la problemática de si se estudia por intervalos de edad, vemos que hay mucha variabilidad según los diferentes estudios.

VI.3.3. OBTURACIONES.

En nuestra población de estudio, encontramos que 29 de los pacientes (39.7%) no presentaba ningún tipo de tratamiento conservador, frente a los 44 que sí portaban, al menos, una obturación (60.3%). La media de obturaciones fue de 2.89, con una DT de 3.608, siendo el máximo de obturaciones encontradas en un sujeto de 16 dientes restaurados. El mayor número de obturaciones se obtuvo en el grupo de 35-44 años, con una media de 4.2 obturaciones, seguido del grupo de 55-64 años y el de 45-54 años, con una media de 3.67 y

3.14 obturaciones respectivamente. Así pues encontramos un mayor número de obturaciones en las edades entre los 35 y los 64 años. Esto puede ser debido a la mejor educación sanitaria, al mejor acceso a los centros de tratamiento y al mayor poder adquisitivo de este intervalo de la población. El que menos obturaciones presentó fue el grupo de <25 años, con una media de 1,25 obturaciones.

Ruíz Roca (11) describe que en cuanto a las obturaciones presentes en boca en el momento de la exploración, el 64.2 % de los pacientes tenía obturaciones, siendo la media encontrada de 3.29, con una DT de 3.81. El mayor número de obturaciones se encontró en el grupo entre 45-54 años, con una media de 4.5 obturaciones, seguido del grupo de 35-44 y del 25-34 años. Para autores como Martínez López (60), la media fue de 0.84 con una DT de 1.998. En cuanto a la edad, el grupo con más obturaciones fue el de 15-29 años y la media más baja se dio en el grupo de más de 75 años, con una media de 0.17 obturaciones. La aparente divergencia en los resultados quizás pueda ser explicada porque en su estudio, los ancianos sufren muchas ausencias y por las diferencias de edad en el acceso al gabinete dental del centro de salud.

Para Hernández Fernández (57), el 41.67% de los pacientes llevaba obturaciones, siendo la media de 1.83, con una DT de 2.97. El grupo de 15-24 años y el de 35-44 años, son los que presentan más dientes restaurados que el resto de los grupos etarios. Estos datos son algo discrepantes de los nuestros, aun cuando la población en la que se realiza el estudio es muy similar a la nuestra. Tal vez la explicación sea que su estudio se realiza previo a la realización del TPH, sin haber explicado los beneficios de un tratamiento dental restaurador previo al TPH y en el nuestro se realiza tras el tratamiento dental, ya que si hablamos del C.A.O. los datos sí son muy similares en ambos estudios.

VI.3.4. INDICES DE CARIES: C.A.O, C.A.O.S Y C.A.O.M.

VI.3.4.1. Índice C.A.O.

En relación a los datos del C.A.O, como resumen, podemos decir que nuestros datos, una vez comparados con el resto de la bibliografía consultada, son superiores a los obtenidos en las poblaciones sudamericanas (70) y al trabajo de Miralles (71), y también superiores a los datos de Martínez Tello (68), tanto en la población normal como en diabéticos, y similares a los datos de los estudios en la Región de Murcia [Hernández Fernández (57), Martínez López (60), Ruíz Roca (11)].

El valor que hemos obtenido del **índice C.A.O** de la población de estudio es de 11.88, con una DT de 6.932. Si analizamos la distribución por sexos, en las mujeres la media del C.A.O. es de 11.50, y en hombres de 12.06, lo que no representa diferencias significativas. Si el análisis lo realizamos fijándonos en los grupos de edad obtenemos que el mayor índice de C.A.O. lo tiene el grupo de 55-64 años, con una media de 16.44, y el menor índice lo tiene el grupo de <24 años (6.63).

En el estudio de Ruíz Roca (11), el índice C.A.O global es de 10.78, con una DT de 6.48. En cuanto a su distribución por sexos, en hombres es de 10.52 mientras que en mujeres es de 11.12, aunque estos datos no fueron estadísticamente significativos. Por lo que respecta a la distribución por grupos de edad, vemos que el que tuvo mayor valor fue el de 55-64 años, con una media de 13.63, y el de menor valor, con 4.38 fue para el grupo de 1-14 años.

Para Martínez López (60), la media global fue de 9.17, con una DT de 7.27. El índice C.A.O iba aumentando con la edad, de forma que el valor mínimo fue de 2.71 para el grupo de 1-14 años, y el valor mayor, 17.70, para el grupo de mayores de 74 años. En cuanto al sexo, predominó en los varones, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Para López Galindo y cols. (58) el C.A.O tiene una relación estadísticamente significativa con la edad, de modo que a más edad, mayor es el valor del índice C.A.O., igual que ocurre en nuestro estudio.

Extremadura, que tiene un número de habitantes próximo a la Región de Murcia, en el año 2001, hizo una encuesta de salud bucodental, haciendo posteriormente comparativas con los datos a nivel nacional. Según el grupo de edad analizado, se observa que el valor del índice C.A.O oscila entre 8.4, para individuos entre 35-44 años, y 18.1 para el grupo de 65-74 años (72).

Eustaquio (59) cuyo estudio, como dijimos anteriormente, se llevó a cabo en la Comunidad valenciana, obtuvo un índice C.A.O en el grupo de 35-44 años de 7.64 ± 5.11 , y de 16.38 ± 8.92 en el grupo de 65-74 años. En el grupo 35-44 años, las mujeres presentaban valores significativamente mayores que los obtenidos para los hombres, con un C.A.O de 7.89 frente a un 7.04, respectivamente, al contrario que en el grupo de 65-74 años, en donde en los hombres este índice fue de 17.51 frente a 15.49 en mujeres; por tanto, tras ser aplicado un test chi-cuadrado, vemos que hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el trabajo de Eustaquio.

Si analizamos los datos de otros países como Grecia, con una población con unas características muy similares a la de España, observamos que, según un estudio realizado en 1990 por Athanassouli y cols. (73), sobre 736 individuos adultos con edades entre 19 y 64 años, observamos que el C.A.O tenía un valor de 8.99 ± 5.98 para el grupo de edad 19-24 años, y de 17.05 ± 6.58 para el grupo 55-64 años.

En el continente Sudamericano, observamos que, en un estudio transversal realizado por Morón y cols. (70) sobre una muestra de 54.712 individuos de diferentes etnias venezolanas

en las que se compara el C.A.O entre las mismas, se recoge que la media nacional se sitúa en 6.89, siendo los indígenas los que menor valor del índice C.A.O tienen, con un 5.41, para los criollos de 6.97 y de 6.65 para los afrodescendientes. Al calcular el estadístico chi-cuadrado, se obtuvo que existen diferencias estadísticamente significativas entre las etnias ($p<0.05$).

Para Martínez Tello (68), el C.A.O obtenido en el grupo de diabéticos fue de 15.03 ± 0.70 (DT: 8.62), mientras que para el grupo control las cifras fueron de 14.72 ± 0.91 (DT: 7.68), sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. En ambos grupos sus cifras son superiores a las obtenidas en nuestro estudio.

Según Hernández Fernández (57), la media del C.A.O era de 10.38 ± 0.77 (DT: 6.52), más parecido a las cifras que obtuvimos nosotros, aumentando éste con la edad, de manera que fue más elevado en el grupo de 55-64 años, descendiendo bruscamente en el grupo de 65-74 años, debido a que éste último presentaba un bajo número de pacientes.

VI.3.4.2. Índice C.A.O.M.

Por lo que respecta al **índice C.A.O.M**, en nuestro estudio la media fue de 3, con una DT de 1.167, con parecida afectación en ambos sexos. Estos datos son muy parecidos a los del estudio de Ruíz Roca (11), que obtuvo una media de 2.88 con una DT de 1.91, con predominio en mujeres. En cuanto a la distribución por edades, la media mayor en nuestro estudio fue de 3.38 en el grupo de 25-34 años y el valor mínimo fue de 2.71 en el grupo de 45-54 años. Ruíz Roca (11) obtuvo una media mayor de 3.28 y 3.26 para los grupos 25-34 y 35-44, respectivamente, mientras que el valor mínimo, de 1.63 fue para el grupo de 1-14 años.

Martínez López y cols. (60) obtuvieron una media menor, de 2.33 con una DT de 1.59, predominando en mujeres. El valor más alto del índice C.A.O.M, un 3.30, pertenecía al grupo de más de 75 años, y el más bajo, un 0.93 al grupo de 1-14 años.

Hernández Fernández (57) obtuvieron una media de 2.65 con una DT de 0.16, predominando también la mujer. En cuanto a la distribución por grupos de edad, cabe destacar que un 13.89% de los pacientes poseía un valor de C.A.O.M de 4, y pertenecía al grupo de 55-64 años. Como vemos existe más o menos concordancia en las medias y heterogeneidad en cuanto se compara por tramos de edad.

Otros autores como Miralles y cols. (71) realizaron un estudio sobre 90 pacientes entre 18 y 50 años, con diabetes tipo 1, que se comparó con un grupo control. Los resultados obtenidos fueron un C.A.O de 7.41 con una DT de 4.17 para el grupo de diabéticos tipo 1, y de 5.63 con una DT de 4.04 para el grupo control que, tras aplicar la *t de Student*, se observó una diferencia significativa ($p < 0.05$) en cuanto al índice de caries de ambas, siendo éste mayor en el primer grupo.

VI.3.4.3. INDICE DE RESTAURACIÓN.

En cuanto al Índice de Restauración (IR) la media fue de 23.09 con una DT de 24.715. Tan solo hubo un paciente cuyo IR era del 100% y 27 pacientes (37%) tenía un IR de 0%, es decir no tenían reparados ningún diente de los afectados por caries. El grupo de edad que presenta un mayor IR es el de 35-44 años con una media de 36.35%, y el de menor IR fue el de menores de 25 años con un 11.36%. En cuanto a la distribución por sexo, en hombres la media del IR fue de 23.33% y en mujeres fue de 22.56%, siendo ambos grupos muy similares en este índice.

Ruíz Roca (11) describe una media de IR de 27.24 ± 27.95 pero si lo diferenciamos por género encontramos que los hombres tienen una media de 23.95 ± 27.35 y las mujeres 31.69 ± 28.40 , situándose el valor mayor en el grupo de los 45-54 años, con un I.R de 34.38.

Para Hernández Fernández (57), la media del I.R se sitúa en 17.49 con una DT de 26.99, siendo éste mayor en mujeres. Si atendemos a los grupos de edad, que el I.R es mayor en los jóvenes que en los adultos de mayor edad.

Para Eustaquio (59) los valores del I.R son del 66% para el grupo de 35-44 años, y de 16.3% para el grupo de 65-74 años. Y si atendemos al género, estos datos se sitúan en el primer grupo en un I.R del 62.7% para los varones y del 67.3% para las mujeres, mientras que en el segundo grupo es de un I.R. del 12.3% para los varones y del 20% para las mujeres.

En comparación con estos trabajos, vemos que tenemos mayor I.R que Hernández Fernández, pero menor que Ruíz Roca y mucho menor que Eustaquio.

Si lo que pretendemos es tener una visión global de cómo está nuestro trabajo en relación a Europa, lo mejor es comparar nuestros datos con los que se expresan en las tablas VI-4 y

VI-5. Si la comparación es con las regiones de España, hay que ver la tabla VI-6, y para hacerlo con otros trabajos la tabla VI-7 y la VI-8.

PAÍS	AÑO	C.A.O	CARIES	AUSENTES	OBTURADOS
Austria	2000	14.7	0.2	2.2	12.3
Dinamarca	2001	16.7	0.5	3.4	12.3
Holanda	1986	17.4	2.2	4.6	10.6
Reino Unido	1998	16.6	1.4	5.3	9.9
Alemania	2005	14.5	0.5	2.4	11.7
Italia	1995	9.44	2.66	1.54	5.24
Francia	1994	14.6	1.2	3	10.4
Irlanda	1990	15.4	n.d	6.8	n.d
Grecia	1985	15.8	3	5.6	7.2
Portugal	1984	10.9	2.9	6.7	1.3
España	2005	9.61	1.42	3	5.19
España	2000	8.40	1.27	3	4.13
Ruiz Roca	2010	11.56	4.26	3.52	3.7
Martínez Millán	2008	10.07	2.87	3	4.2

Tabla VI-4. Índice C.A.O, en la población de 35-44 años, en varios países de la Unión Europea (75) (nd= no disponible)

PAÍS	AÑO	C.A.O	CARIES	AUSENTES	OBTURADOS
Austria	2000	23.3	0.3	18.1	5
Dinamarca	2001	24.8	0.8	12	12
Holanda	1986	22.3	1.6	13.9	6.9
Reino Unido	1998	23.5	1.2	14.7	7.6
Alemania	2005	22.1	0.3	14.1	7.7
Italia	1993	26.3	3.2	18.8	4.3
Francia	1995	23.3	1.1	16.9	5.2
Suiza	1988	27.4	0.4	17.6	9.4
España	2000	18.1	1.49	15.44	1.18
España	2005	16.8	1.4	13.8	1.6
Ruiz Roca	2010	8.67	3.17	3	2.5
Martínez Millán	2008	14	5	7.5	1.5

Tabla VI-5. Índice C.A.O, en la población de 65-74 años, en varios países de la Unión Europea (75)

	C.A.O		I.R.	
	35-44 años	65-74 años	35-44 años	65-74 años
Canarias (2002)	12.21	20.87	39%	11%
Euskadi (1989)	11.4	21.2	45.8%	1.2%
Extremadura (2001)	9.93	16.97	34%	4%
Navarra	13.3	25.19	24.5%	1.8%
España (2000)	8.4	18.1	49.1%	6.5%
España (2005)	9.61	16.79	54%	9.6%
C. Valenciana (2006)	7.64	16.38	66%	16.3%
Martínez Millán (2008)	10.07	14	33.9%	12.5%

Tablas VI-6. Índice C.A.O e I.R en los últimos estudios epidemiológicos nacionales y de CC.AA realizados (72)

Como apreciamos en las tablas anteriores, los datos siempre aparecen referidos al grupo de edad 35-44 y 65-74 años, tal y como usó Eustaquio Riga (59) en su estudio, debido a que la O.M.S, establece estos dos grupos como los representativos en adultos jóvenes y mayores, respectivamente.

Llodra Calvo y cols. (76) llevaron a cabo en el año 2000 un estudio en dos grupos de edad, uno de 35-44 años con 535 pacientes y otro de 65-74 años de edad, con 538 pacientes. En el siguiente cuadro observamos los resultados obtenidos, y los comparamos con los nuestros en esos rangos de edad.

	Grupo 35-44 años		Grupo 65-74 años	
	Llodra Calvo (76)	Martínez Millán	LLodra Calvo (76)	Martínez Millán
Varones	36.3%	73%	48.9%	50%
Mujeres	63.7%	27%	51.1%	50%
Media de caries	1.27	2.87	1.49	5
Media de ausencias	3	3	15.44	7.5
Media de obturaciones	4.13	4.2	1.18	1.5
C.A.O	8.40	10.07	18.10	14
I.R.	49.1%	33.9%	6.5%	12.5%
Desdentado total	0.6%	0	23.4%	0

Tabla VI-7. Cuadro comparativo resumiendo los resultados obtenidos por diferentes autores en dos grupos de edad.

Tras analizar este cuadro, observamos que nuestra media de caries es mayor en los dos grupos de edad. Las ausencias son iguales en el grupo de edad de 35-44 años, mientras que en el grupo de 65-74 son menos de la mitad que en el trabajo de Llodra Calvo (76). La media de obturaciones es similar, y el C.A.O nuestro es mayor en el primer grupo y menor en el segundo. En cuanto al I.R, en nuestro estudio es menor en el primer grupo de edad y mucho mayor en el segundo.

Como resumen de los apartados anteriores, reflejamos la siguiente tabla (tabla VI-8) en la que se comparan los trabajos con un protocolo similar al nuestro:

	Martínez Millán	Ruiz Roca (11)	Mtnz. López (60)	Hdez. Fdez. (57)	López Galindo (58)
Muestra	73	120	1627	72	88
Sexo (H/M)	67.12%/32.88%	57.5%/42.5%	47.2%/52.8%	58%/42%	43.2%/56.8%
Edad media	42.26 ± 14.08	39.14 ± 1.47	39.77	42.4 ± 1.9	56.75 ± 1.51
Caries	4.47 (DS 4.44)	4.21 (DS 3.59)	4.11 (DS 3.63)	4.69 (DS 4.13)	2.10 (DS 3.36)
Ausencias	4.52 (DS 5.18)	3.26 (DS 4.09)	4.22 (DS 6.12)	3.78 (DS 5.66)	7.55 (DS 7.52)
Obturaciones	2.89 (DS 3.61)	3.29 (DS 3.81)	0.84 (DS 1.99)	1.83 (DS 2.97)	2.27 (DS 3.48)
C.A.O	11.88 (DS 6.93)	10.38 (DS 6.48)	9.17 (DS 7.27)	10.38 (DS 6.52)	11.89 (DS 8.27)

Tabla VI-8. Comparativa de variables entre diferentes autores.

VI. 4. PATOLOGÍA PERIODONTAL.

Si se interrumpe la higiene bucodental habitual o esta no es la adecuada, la PB se acumula, lo cual aumenta el riesgo de infección local, periodontitis, que cursa con ruptura del tejido epitelial, además de facilitarse el sangrado, y también el riesgo de infección sistémica, que puede causar morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer en fase neutropénica (77). Esto va a favor de la necesidad de los tratamientos dentales previos a la terapia oncológica, con el propósito de reducir o eliminar las condiciones gingivales o periodontales (77) (27), para así prevenir las complicaciones orales y sistémicas durante el tratamiento oncológico. Debe hacerse pues una revisión exhaustiva oral y periodontal, antes, durante y después del tratamiento.

Soga y cols. (78) describen un caso de un paciente con periodontitis avanzada que se sometió a un TPH y recibió tres ciclos de QT, que le produjeron neutropenia. En cada intervalo de QT antes del TPH, se le extrajeron aquellos dientes de mal pronóstico, y se le realizó un tratamiento periodontal, con lo que se redujeron las bolsas de 4.1 ± 1.6 mm a 3.0 ± 0.6 mm, y se eliminaron las bacterias anaerobias. Con ello, disminuyó la frecuencia de neutropenia febril y se obtuvieron unos cultivos bacterianos en sangre negativos las 12 veces

que se analizaron, por lo que se concluye que el tratamiento periodontal previo al TPH ayuda a prevenir la neutropenia.

En nuestro estudio, encontramos un predominio del valor 0, es decir, salud periodontal, seguido del valor 1 (sangrado) en todos los sextantes. Las bolsas $\geq$ a 6 mm se encontraron en casos aislados, y sólo en los sextantes 1 y 4.

Los peores resultados del CPITN corresponden a pacientes de mayor edad, en los grupos de mayores de 64 años y de 55-64. La presencia de cálculo, es más prevalente en pacientes entre 35-44 años de edad, y la hemorragia al sondaje se relaciona más con pacientes menores de 25 años. Estos datos concuerdan con los obtenidos por Ruíz Roca (11).

Así mismo, cabe decir que hubo gran cantidad de sextantes excluidos.

Se encontró relación estadísticamente significativa entre el índice de placa y el aumento del CPITN, ya que ambos aumentarán debido a una mala higiene.

Por tanto, como sería de esperar en una población normal, podemos resumir que, hay menor patología periodontal en la población más joven y más patología periodontal en el grupo de mayor edad, aunque autores como López Galindo y cols. (20), no encontraron relación significativa entre la edad y el CPITN.

Las encuestas epidemiológicas realizadas en España hace más de 15 años para valorar las enfermedades periodontales utilizaban el índice CPITN. La necesidad de un índice sencillo para valorar la situación periodontal llevó a la OMS a adoptar el CPITN 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 CPITN es un índice de necesidades de tratamiento, y no un indicador de estado de salud periodontal, presentando

limitaciones por ser un registro parcial, sobreestimar las necesidades de tratamiento en personas jóvenes e infravalorarlas en los adultos mayores, y 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 CPITN, 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 (59).

Hace tres décadas, entre 1983-84, Almeida y cols. (74) llevaron a cabo la primera encuesta nacional en Portugal, sobre 619 adultos de 35-44 años, concluyendo que sólo el 6% de los individuos observados presentaban todos los sextantes sanos, el 47% cálculo, el 38% bolsas superficiales y el 8% bolsas profundas.

Martínez López (60), del total de la muestra, encontraron patología periodontal en el 7.3% de los pacientes, y en cuanto a los grupos de edad, el que mayor afectación tenía era el grupo entre los 55-64 años, con un 35.3%, seguido del grupo entre 65-74 años, con un 25.2%, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$).

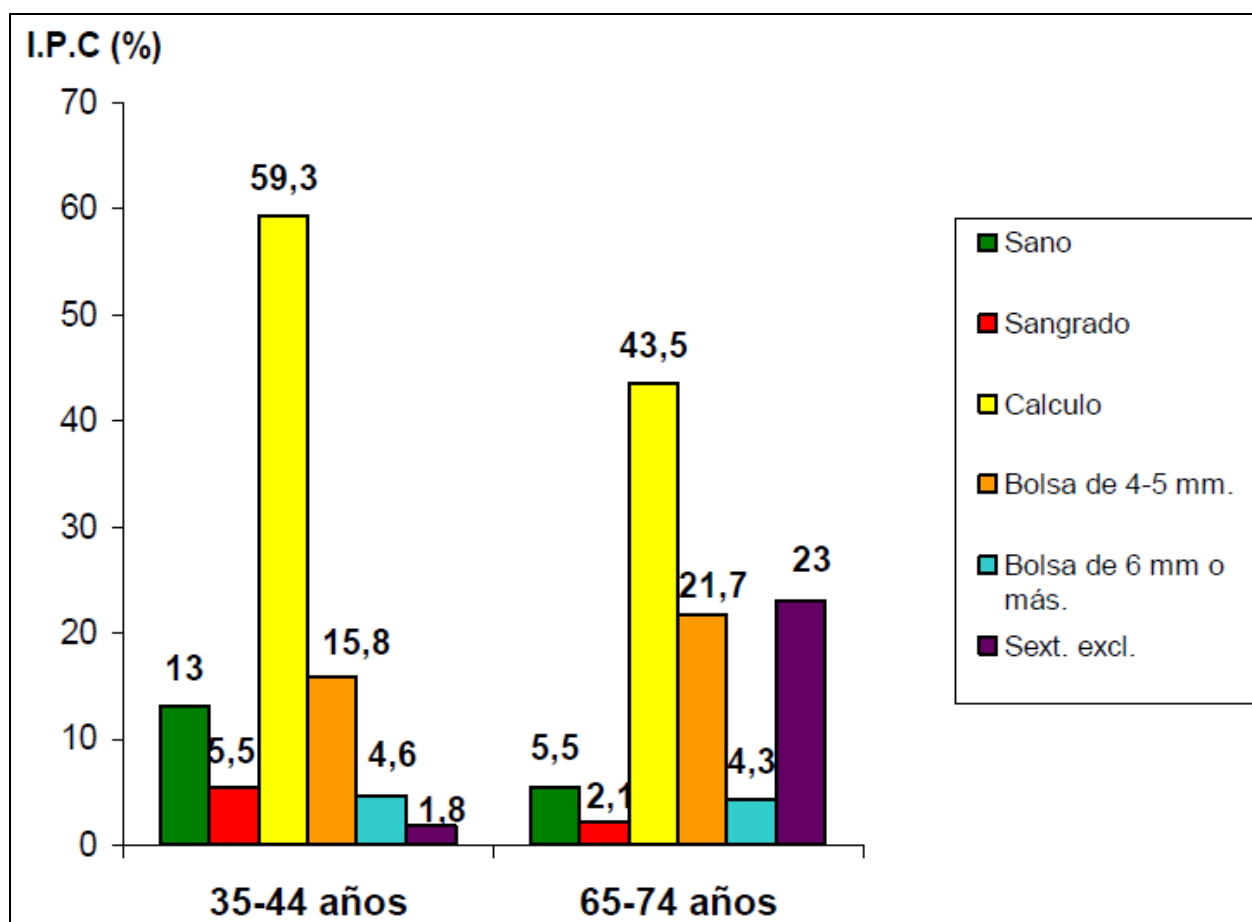
Según el estudio prospectivo de la Federación Dental Española (66), se piensa que, en cuanto a la evolución de la patología periodontal, en función de la necesidad de cuidados dentales, los datos para 2020 en la población española serían:

Necesidad cuidados globales	Edad > 6 años	Edad 7-12	Edad 15-18	Edad 35-44	Edad 65-74
Bolsas moderadas				A 29.2%	A 58.4%
				E 41.7%	E 25.0%
				D 29.2%	D 16.6%
Bolsas profundas				A 17.4%	A 43.5%
	E			E 43.5%	E 30.5%
				D 39.1%	D 26.0%

Nota: A= Aumento; E= Estabilización; D=Disminución.

Tabla VI-9. Estado periodontal según la FDA previsto para el 2020, por grupos de edad.

Según los datos que se desprenden de los resultados de Eustaquio Raga (59), 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 (Gráfica VI-5).



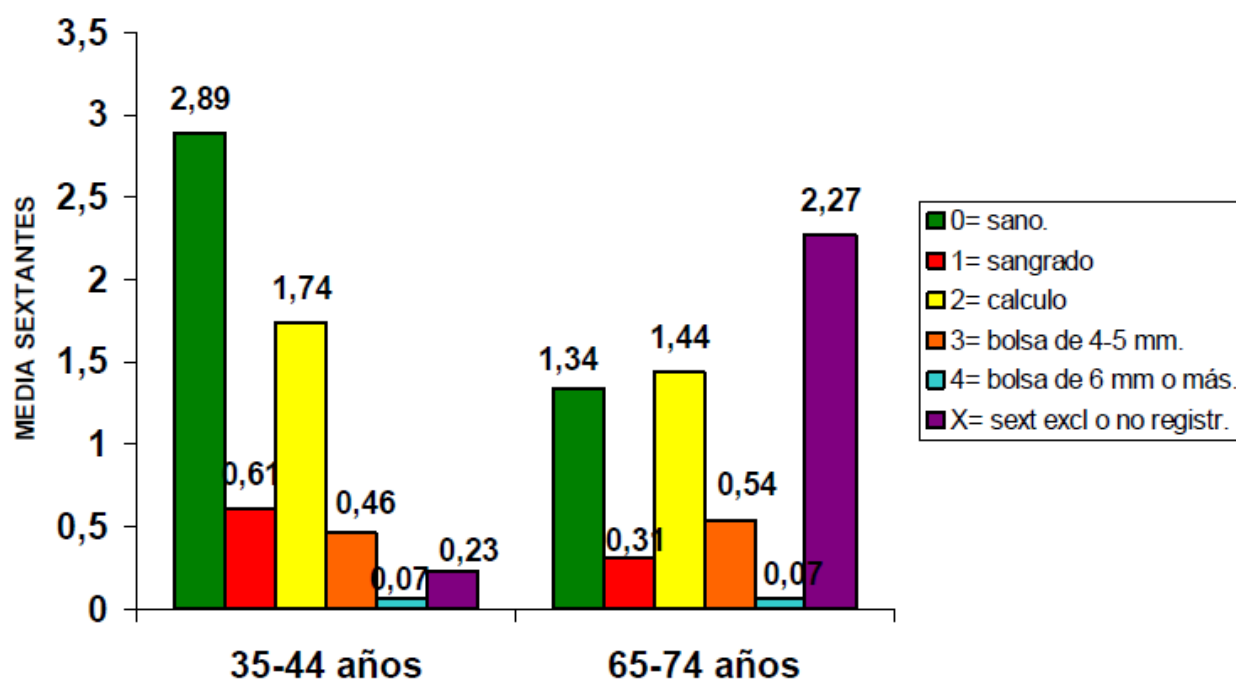
Gráfica VI-5. Índice periodontal comunitario máximo por grupos de edad (277).

En el trabajo de Eustaquio, 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 (tabla VI-10).

Edad	35-44 años		65-74 años	
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Sano	5,9%	16,0%	3,4%	7,1%
Sangrado.	5,9%	5,3%	1,3%	2,7%
Cálculo.	58,2%	59,8%	40,0%	46,3%
Bolsa de 4-5 mm.	20,9%*	13,6%*	23,4%	20,3%
Bolsa de 6 mm o más.	6,8%	3,7%	5,1%	3,7%

Tabla VI-10. Índice periodontal comunitario (IPC) máximo por sexo (*p<0.05) (277).

En relación al número de sextantes afectados, observamos que en la cohorte de los 35-44 años, casi la mitad de sextantes están sanos (2.89). En ambos grupos de edad, los resultados fueron para la gingivitis (0.61-0.31 sextantes de media), para el sarro (entre 1.74-1.44 sextantes) y para bolsas poco profundas (0.46-0.54 sextantes), respectivamente. Sin embargo, la media afectada por bolsas profundas es baja en ambas cohortes (0.07) (Gráfica VI-6).



Gráfica VI-6. Índice periodontal comunitario. Número medio de sextantes en cada código (59)

El sexo interviene en el grupo 35-44 años de forma significativa con peores resultados para el sexo masculino, mayor media de sextantes con sarro y bolsas periodontales poco profundas (tabla VI-11).

Edad	35-44 años		65-74 años	
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Sano	2,26*	3,16*	0,98*	1,63*
Sangrado.	0,63	0,60	0,28	0,33
Cálculo.	2,05*	1,60*	1,35	1,51
Bolsa de 4-5 mm.	0,66*	0,37*	0,58	0,51
Bolsa de 6 mm o más.	0,10	0,06	0,09	0,05

Tabla VI-11. Índice periodontal comunitario. Media de sextantes afectados por grupos de edad y sexo. (* $p < 0.05$) (59)

Nosotros, al haber utilizado una metodología y un índice diferente no podemos establecer comparaciones con el trabajo de Eustaquio.

VI.4.1. 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.

De la muestra de nuestro estudio, se midió el I.P a 62 pacientes, de los cuales sólo 1 dio como resultado 0%. La media del I.P fue de 76.28% con una DT de 20.93. De estos 62 pacientes, 23 (37.1%) presentaron un I.P del 100%, lo cual indica una higiene muy deficiente que aumentará los problemas bucodentales en estos pacientes, como aumento del número de caries, gingivitis, problemas periodontales, mayor riesgo de infecciones,...

En el estudio de Ruíz Roca (11), al igual que en el nuestro, solo un paciente (0.9%), estaba libre de placa bacteriana en sus superficies dentales, y un 83% 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. La media de áreas cubiertas por placa ha sido de 89.41 (DS 20.71), datos muy similares a los obtenidos por Hernández Fernández, que obtuvo una media de 80.79 con una DS de 26.68 (57).

En el estudio realizado por López-Galindo y cols. (58), el grado de higiene bucodental de los pacientes fue mejor (el 68,2% de los enfermos presentaban un buen grado de higiene oral), 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.

Con respecto a la etiología multifactorial de la caries dental, se dice que la placa bacteriana, y más concretamente microorganismo como el *Streptococcus Mutans* o el *Lactobacillus*, están en relación con la aparición de caries (65), 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 los estudios realizados por López Galindo (58) y Ruíz Roca (11), no se cumple esta premisa, puesto que no encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el I.P y el número de caries ($p > 0.05$).

Sin embargo, en nuestro estudio sí que se encontró relación entre I.P y caries, que fue significativa con $p < 0.05$. Al mismo tiempo, hay relación también estadísticamente significativa entre el mayor I.P y el menor número de obturaciones y de IR.

Miralles y cols. (71) 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 sin diferencias significativas estadísticamente.

Martínez Tello (68) encontró una media de I.P, en el grupo de 150 diabéticos, de 0.86 ± 0.05 (DT: 0.59), mientras que en el grupo control compuesto por 70 pacientes, dicha

media fue de 0.60 ± 0.07 (DT: 0.56). Tras aplicarle la *t de Student*, obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ambos grupos.

Así pues, vemos que nuestro índice de placa (76.28) es menor que el obtenido por Martínez Tello (68) en diabéticos (86%), y el de Ruíz Roca (11) (89.41), pero similar a los datos de los trabajos anteriormente mencionados.

VI.4.2. INDICE C.P.I.T.N.

El CPITN lo hemos realizado para ver el estado de salud periodontal de los pacientes de nuestra muestra y ver además las necesidades de tratamiento requeridas.

Hay un claro predominio del valor 0, es decir, de salud periodontal, en todos los sextantes y en todos los pacientes, seguido del valor 1, es decir, hemorragia al sondaje. Los sextantes más afectados son el 1º y 4º, y los más saludables el 2º y 5º.

Si vemos los resultados de otros autores, para López Galindo (58), los valores del Índice periodontal modificado (CPI) fueron de 1.45 (DS 1.04), sin que existiera correlación entre éste y la edad, aunque si obtuvieron una relación estadísticamente significativa entre el valor del CPITN con el número de caries y el número de obturaciones, respectivamente, es decir, a más caries o a más obturaciones, mayor valor del CPITN, mientras que para el C.A.O y para las ausencias no encontraron ningún tipo de relación estadística. Sin embargo, al igual que Eustaquio su índice no es comparable con el nuestro.

Para Martínez López (60), de un total de 1627 pacientes, tan sólo 119 (7.3%) presentaban patología periodontal, siendo el grupo de 55-64 años el más afectado, y teniendo además una correlación estadísticamente significativa con una $p < 0.05$. En cuanto al sexo, las mujeres

presentaban mayor patología que los hombres, aunque con resultados no significativos estadísticamente.

Eustaquio y cols. (59) observaron patología periodontal (presencia de bolsas) en el 22% de pacientes entre 35-44 años, y en el 26% en el grupo entre 65-74 años, encontrando valores 4 de CPITN en el 4.6% y 4.3% en el primer y segundo grupo, respectivamente. La media de sextantes afectados por bolsas periodontales es baja en ambas cohortes de edad.

En nuestro trabajo, como sería de esperar en una población normal, podemos resumir que hay menor patología periodontal en la población más joven y más patología periodontal en el grupo de mayor edad. Y en relación a los índices de caries, no hemos encontrado relación ni con C.A.O ni con C.A.O.M, ni con el sexo. Sí que hemos hallado relación con el I.P ($p < 0.05$)

VI. 5. PATOLOGÍA SALIVAL.

La saliva se considera una secreción imprescindible debido a sus funciones o mecanismos protectores como aclaramiento oral, capacidad amortiguadora (buffer), factores antibacterianos (lisozima, lactoferrina y peroxidasa), aspectos inmunológicos (presencia de inmunoglobulina A e inmunoglobulina G principalmente), así como propiedades digestivas. Muchos trabajos hablan de que sólo hay dos características salivales que pueden ser usadas en los estudios sobre caries: la tasa de flujo y la capacidad buffer (79) a la hora de estudiar su influencia sobre la boca en general y la caries en particular.

La sequedad bucal es un efecto secundario frecuente tras la administración de QT/RT. Su aparición agravaría la mucositis, convirtiendo el epitelio oral en más susceptible, tanto al factor traumático como a las posibles infecciones (80) Además, se ha visto que pacientes con

mucositis oral, al analizar su saliva, tienen 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 (81). Estos datos se desprenden de un estudio de Karolewska y cols. (81), donde evaluaron en 44 individuos con leucemia, los diversos mecanismos de defensa bucodentales presentes en la saliva, durante el transcurso de la enfermedad, y establecieron una correlación entre la actividad antibacteriana de la saliva y la clínica oral. Para ello analizaron, además de las enzimas antes citadas, la lisozima y la lactoferrina. La conclusión a la que llegaron fue que el tratamiento contra la leucemia afecta al potencial antibacteriano de la saliva, con lo que es más probable el desarrollo de infecciones locales. Además, a medio plazo, sería responsable de una mayor incidencia de caries dental sobre todo cervical y radicular (80).

En un estudio realizado por Brand y cols. (82) 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 correlación estadísticamente significativa.

Según refiere López Jornet (83), que ideó el TSG, los valores normales deben situarse 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.

Los efectos del alo-TPH en la glándula salival se han descrito ampliamente y se atribuyen principalmente a la toxicidad de los regímenes, incluyendo la quimioterapia de acondicionamiento. Además, la infiltración difusa inflamatoria de la glándula salival y la fibrosis mediada por la EICHc parecen tener un impacto importante en la función de glándulas salivales mayores y menores, llevando a una reducción del 55-90% de la tasa de flujo salival total en pacientes con EICHc según refiere Nagler en sus publicaciones (84).

También se han estudiado cambios cualitativos en la composición salival, que incluyen alteraciones inmunológicas y químicas como una menor capacidad tampón y un aumento de microorganismos cariogénicos (84-86).

En nuestro estudio, la media de milímetros empapados por la saliva en papel Watmann, fue de 52.2 (DT 37.05) para el TSG I y de 76.16 (DT 41.08) para el TSG II, lo cual no indica que haya una reducción del flujo salival, sino que los datos se encuentran dentro de los límites normales. Ruíz Roca (11) obtuvo como valores de TSG I y TSG II 45.75 mm y 71.45 mm, respectivamente. Hernández Fernández (57), 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. (52) 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 (83).

Esto parece indicar que los tratamientos previos al TPH para la erradicación de la enfermedad, sobre todo RT y QT, no influyen sobre el parénquima glandular de nuestros pacientes. Esto concuerda con los datos obtenidos en nuestro análisis estadístico en donde, tras aplicar pruebas de muestras independientes (*prueba de Levene para la igualdad de varianzas y prueba T para la igualdad de medias*), no hemos encontrado interrelación entre la TSG I y la TSG II con el incremento del número de caries, aunque sí entre TSG I y el CAO y CAOM.

Hernández Fernández (57), encontró una relación estadística significativa ($p < 0.05$), observando que los pacientes que habían recibido RT tenían una media de TSG II menor.

La xerostomía post-RT se debe a la lesión directa de las glándulas salivales, afectando tanto cuantitativa como cualitativamente a la saliva por lesión de las células acinares y ductales. Las glándulas serosas tienden a ser más radiosensibles, pero muestran una mayor capacidad de regeneración que las glándulas mucosas. En estos casos, hay un aumento de la viscosidad y la adhesividad, y una disminución del flujo.

Jensen y cols. (87) realizaron una revisión bibliográfica de la hipofunción de la glándula salival y la xerostomía, ambas inducidas por los tratamientos para erradicar el cáncer, fundamentalmente por la RT. Para ello, analizaron 72 trabajos, en los que en 49 de ellos se aconsejaba una terapia de radiación de intensidad modulada (*IMRT: intensity-modulated radiation therapy*) para disminuir al máximo el daño de la glándula salival. Además de esta recomendación, hicieron otras como la administración de amifostina, estimulación con agonistas muscarínicos, lubricantes de la mucosa oral, acupuntura e incluso tratamiento con oxígeno hiperbárico (87).

Siempre se ha descrito que los pacientes con diabetes tienen más prevalencia de xerostomía, al igual que los pacientes que han recibido RT. Martínez Tello (68), tras hacer una revisión bibliográfica encontró que en unos estudios los valores estaban dentro de los parámetros normales, en otros estudios la hiposialia aparecía en los diabéticos y en otros en el grupo control. En concreto, los datos del trabajo de Martínez Tello (68) fueron, para la prueba de saliva total en reposo (STR) de 0.23 ± 0.01 ml/min (DT: 0.16) para los diabéticos y de 0.29 ± 0.03 ml/min (DT: 0.26) para el grupo control, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ambos grupos tras aplicar la *t de Student*. Con respecto a la prueba de saliva total estimulada (STE), los datos fueron de 0.55 ± 0.02 ml/min (DT: 0.33) para los pacientes diabéticos mientras que para el grupo control éstos se situaron en 0.66 ± 0.05 ml/min (DT: 0.47), encontrándose también entre ambos grupos diferencias

estadísticamente significativas ($p < 0.05$) tras aplicar la *t de Student*. En este caso, debemos afirmar, teniendo en cuenta que la hiposialia se da cuando la STR es < 0.1 ml/min y la STE < 0.7 ml/min, que tanto en el grupo control como en el diabético, en la STE había una hiposialia manifiesta.

Para tener otro grupo de referencia y comparar con el nuestro, nos fijamos en el trabajo de Miralles y cols. (71) en donde evaluaron el flujo salival en reposo y estimulado.

El flujo salival en reposo fue de 0.29 ± 0.28 ml/min y de 0.33 ± 0.21 ml/min para el grupo de diabéticos tipo 1 y el grupo control, respectivamente. Mientras que el flujo salival estimulado fue de 0.99 ± 0.54 ml/min y de 0.95 ± 0.53 ml/min, para el primer y segundo grupo, respectivamente, es decir, los datos en general son similares en ambos grupos por lo que no se encontraron diferencias significativas.

Lamentablemente, tanto el sistema de medida de flujo, como las poblaciones de estudio son muy diferentes a las nuestras y no permiten comparación de los resultados.

En cuanto al pH salival, Blasco y cols. (88), hicieron un estudio en 339 niños de 6 años y 258 de 12 años, de la Comunidad valenciana, con el objetivo de cuantificar el riesgo de caries y determinar la asociación entre los valores del pH de la placa (empleando el GC Plaque Indicator Kit[®]), la capacidad tampón de la saliva (con el Saliva-Check Buffer[®], de la casa GC) y el revelado de la placa (aplicando el Plaque Disclosing gel[®] sobre las superficies dentales), con los índices de caries. Aunque, como dijimos, no podemos hacer comparativas con una población pediátrica, dado que no hemos encontrado estudios al respecto, tomaremos éstos, con precaución, como referencia a los obtenidos en nuestro trabajo. Como resultados, obtuvieron que el pH de la placa es alcalino en un 42.4%, todo lo contrario a nuestro estudio en donde el 94.2% de los pacientes a los que se les analizó el pH, éste era ácido.

En cuanto al efecto tampón, Blasco y cols. (88) obtuvieron que en el 22.3% de los casos es normal, y con respecto a la caries, vemos que hay una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre los valores más altos de caries y el pH ácido de la placa.

En el estudio de Ruíz Roca (11) al valorar si existe o no relación entre la caries y el pH se vio que no existe una relación estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

VI.6. EICH ORAL O SISTÉMICO.

Según los estudios de Elad y Levitt (39) la cavidad oral es uno de los sitios más frecuentemente implicados en la EICHc, posiblemente después de la piel. Los tejidos bucales más afectados por la EICHc son las mucosas, las glándulas salivales, el aparato músculo-esquelético y las estructuras periodontales. La EICHc mucosa se acompaña de dolor e irritación de la mucosa, lo que puede exacerbarse con la situación de boca seca. Los pacientes con EICHc presentan erosión y atrofia mucosa, cambios liquenoides hiperqueratósicos, ulceraciones pseudomembranosas y mucocelos. Además de las funciones orales deterioradas, la EICHc puede conducir a la malignización secundaria en forma de tumores sólidos, sobre todo carcinomas de células escamosas en la cavidad bucal. La incidencia de tumores en la cavidad oral puede aumentar significativamente con la administración de azatioprina sistémica y otros inmunosupresores utilizados para tratar la EICHc.

Se deben llevar a cabo protocolos de detección precoz de la EICHc oral y cuando ya se ha desarrollado la EICHc, se debe instaurar tratamiento sistémico y/o tópico. La mayoría de los pacientes con EICHc oral desarrollará EICHc sistémica. (39).

Schubert y cols. (48) apoyan lo anterior afirmando que en los pacientes que sufren EICH crónica, la cavidad oral está implicada en aproximadamente el 80% de los casos.

Las lesiones orales más comunes de la EICH son cambios liquenoides hiperqueratósicos de la mucosa, ulceraciones pseudomembranosas, mucocelos y fibrosis perioral.

Un estudio muy reseñable en este campo es el de Resende y cols (89) en el que se seleccionaron 60 pacientes sometidos a alo-TPH a los que se les realizó un examen bucodental para evaluar los síntomas y cambios clínicos en la mucosa oral. También se realizó análisis histopatológico de la mucosa oral del labio inferior (LLOM) y las glándulas salivales (GS). La EICHc sistémica fue utilizada para una comparación con EICHc oral. La exactitud de las pruebas de detección de EICHc oral fue baja para todos los métodos (58,4% y 52,6% para lesiones blancas y lesiones blancas/ rojas, respectivamente, en el análisis clínico; 50,4% de la presencia de dolor oral; y 66,8% y 55,1% para exámenes histopatológicos LLOM y GS, respectivamente). Sin embargo, la presencia de dolor oral tenía buenas propiedades diagnósticas [especificidad: 100,0, 95% intervalo de confianza (IC): 88,0-100,0; valor predictivo positivo (VPP): 100,0, IC del 95%: 94,4-100,0; y valor predictivo negativo (VPN): 72,0, IC del 95%: 57,3-83,3]. Por otra parte, las alteraciones de GS reveladas por el análisis histopatológico también mostraron buenas características diagnósticas (sensibilidad: 98,6, IC del 95%: 81,5-99,8; PPV: 71,1, IC del 95%: 62,1-79,7; PVN: 85,9, IC del 95%: 32,9-99,4). La severidad clínica de las lesiones orales y cambios histopatológicos en el LLOM no mostraron propiedades diagnósticas adecuadas, mientras que el dolor oral y el análisis histopatológico de las GS exhibieron propiedades adecuadas para el diagnóstico de la EICHc sistémica. Los cambios histológicos en la mucosa labial oral y las glándulas salivales junto con una manifestación clínica de la enfermedad de la mucosa oral pueden ser útiles para determinar el EICHc sistémico.

En nuestro estudio de los 73 pacientes estudiados, 43 (52.4%) no presentaban ningún tipo de lesión compatible con EICH sistémico, mientras que 30 de ellos (36.6%) fueron diagnosticados de esta lesión. De esos 73 pacientes, 34 (41.5%) estaban libres de EICH oral y 39 pacientes (47.6%) sí que tenían esta lesión.

La localización de las lesiones de EICH oral encontradas se distribuyeron, por orden decreciente de frecuencia, de la siguiente forma: 12 lesiones se ubican en mucosa yugal, 10 lesiones en la lengua, 7 en paladar, 3 lesiones en las zonas labio y trígono retromolar, respectivamente, y 2 lesiones en encía y en suelo de boca, respectivamente cada una.

VI.6.1. EICH y TSG

Santos-Silva y cols. (47) encontraron en su estudio que en los pacientes con EICHc la glándula salival se veía afectada con presencia de una saliva más viscosa y mucosa residual. El deterioro de la glándula salival fue diagnosticado basándose en signos clínicos y síntomas tales como ausencia de lago sublingual así como falta de saliva en la palpación del conducto parotídeo. Además, todos los pacientes presentaron xerostomía, dificultad para comer, tragar y disgeusia. Los mencionados cambios cuantitativos salivales en pacientes con EICHc pueden ver reducidas funciones como la actividad anti-infecciosa oral, la protección contra las lesiones mecánicas y químicas, y la falta de resistencia durante la desmineralización dental. La participación de las áreas normalmente inmunes a la caries y autolimpieza de los dientes encontrados en esta serie puede reforzar la hipótesis de que la caries relacionada con EICHc es causada principalmente por cambios en el flujo salival, lo que resulta en una rápida descalcificación del esmalte.

En nuestro estudio empleamos medidas del flujo salival basal y estimulado (TSG I y II) para comprobar las variaciones funcionales de las glándulas salivales, no encontrando una reducción de esta.

Si relacionamos la presencia de EICH oral con las medidas del flujo salival TSG I y TSG II, encontramos que no hay una relación estadísticamente significativa entre la presencia de EICH oral y su aumento o disminución, esto también se explicaría porque en nuestro estudio los niveles de TSG están dentro de los valores normales para la población normal. Sucede lo mismo al intentar relacionarlo con la localización de las lesiones de EICH oral.

VI.6.2. EICH e IP

El grupo que no presenta EICH oral tiene un índice de placa ligeramente mayor que el grupo que si tiene EICH oral, con una significación estadística significativa ($p < 0.05$) entre la placa bacteriana y el EICH.

También se observan relaciones significativas entre EICH sistémico y aumento de IP con $p < 0.05$.

En cuanto a la localización de las lesiones de EICH oral, los pacientes que tienen peor higiene bucal son aquellos cuyo EICH se localiza en paladar y en triángulo retromolar, superando en ambos casos el 88.2% de placa bacteriana, se observa una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre la localización del EICH y los elevados valores de IP.

VI.6.3. EICH Y CARIES

Castellarin (49) y Santos-Silva (47) publicaron recientemente una revisión retrospectiva de historias de pacientes que habían experimentado alo-TPH y presentaban caries rampante asociados a EICHc. Comparando los resultados de ambos trabajos, la evidencia sobre el riesgo y severidad clínica de la caries en pacientes post alo-TPH con EICHc confirman una relación clara entre la EICHc y la caries rampante.

Curiosamente, solamente unos pocos informes han llamado la atención de la severidad de la caries en pacientes post alo-TPH con EICHc (49)(85)(86)(90)(91). Alborghetti (85) declaró que la sensibilidad dental generalizada y un aumento de la frecuencia y severidad de las caries eran frecuentes en el seguimiento dental a lo largo de 11 años de los pacientes post alo-TPH. Otra cuestión importante resaltada en este grupo fue la infiltración precoz y consiguiente fracaso temprano de restauraciones dentales que fueron afectadas por la sequedad de la boca. Asimismo, la reducida durabilidad de las restauraciones dentales es un problema clínico importante en pacientes irradiados que limita el manejo de caries relacionadas con la radiación (92).

Según el estudio realizado por Santos-Silva y cols. (47), los pacientes que se han sometido a alo-TPH y que tuvieron un acondicionamiento con radioterapia padecen con mayor frecuencia de caries rampante, ocasionada por la reducción del flujo salival post-irradiación.

La hiposalivación inducida por la irradiación ha sido considerada el principal factor para el desarrollo de las caries (93)(94)(95)

Si comparamos la presencia de caries en los pacientes con EICH encontramos que hay una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ambas, lo cual reforzaría la hipótesis de que las caries evolucionan de manera más rápida y agresiva en estos pacientes que en la población normal.

VI.6.4. EICH Y OBTURACIONES

Según Alborghetti (85) y Santos-Silva (92), hay una menor durabilidad y una filtración precoz de las obturaciones realizadas en pacientes con alo-TPH que han sido sometidos a radioterapia. La explicación dada por ellos tiene relación con la xerostomía producida post-irradiación.

En nuestro estudio, el grupo con EICH oral tiene una media de obturaciones mayor (3.46) que el grupo sin lesión oral (2.24), aunque estos datos no son estadísticamente significativos. Sí que lo son en los pacientes con EICH sistémico, donde hay un mayor número de obturaciones, posiblemente debido al mayor cuidado y síntomas sistémicos de mayor gravedad que hacen que estos pacientes vigilen más las posibles complicaciones tras el TPH.

VII. CONCLUSIONES.

VII. CONCLUSIONES.

1. Tanto la salud dental como la periodontal de la muestra del estudio, son peores que las medias establecidas para la población española en la última Encuesta de Salud Bucodental de 2010.
2. Los pacientes sometidos a TPH, presentan un elevado número de piezas con caries, superior a lo que sería de esperar en la población general, y un bajo índice de restauración.
3. La salud periodontal es muy deficiente y el paciente está poco concienciado para el mantenimiento de su estado oral.
4. El TPH y el flujo salival tienen poca influencia o interdependencia entre sí.
5. Se debe de protocolizar la primera visita, el seguimiento y el tratamiento dental de los pacientes que se van a someter a un TPH desde la unidad de Oncohematología en el momento del diagnóstico, para disminuir las complicaciones bucodentales que se derivan de este proceso.
6. Es precisa la creación de una formación específica y una unidad especializada en el tratamiento de estos pacientes, así como la detección precoz de síntomas orales de EICH.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Carreras E, Rozman C. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrons JL. (Eds). Hematología Clínica. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2007: 789-807
- 2- Martinez C, Solano C. Enfermedad injerto contra huésped aguda. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (Eds.). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 469-476
- 3- Abbas AK, Lishtman A, Pober J. Respuestas inmunitarias a los trasplantes celulares. En: Abbas, Lishtman, Pober. Inmunología Celular y Molecular. 2ª edición Madrid, España: Interamericana 1995: 379-98.
- 4- Jantunen, E.; Itälä, M.; Siitonen, T.; Koivunen, E.; Leppä, S.; Juvonen, E.; et al. Late non-relapse mortality among adult autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide analysis of 1482 patients transplanted in 1990-2003. Eur J Haematol. 2006; 77: 114-119.
- 5- Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H y cols. European Group of Blood and Marrow Transplantation. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2006; 37: 439-49.
- 6- Rovira, M: Fuentes de progenitores hematopoyéticos. En: Carreras E. (Eds) Manual de trasplante hematopoyético. 4º edición. Barcelona: Antares; 2010: 9-14
- 7- Rifón JJ. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. An Sist Sanit Navar 2006; 29 (Supl 2): 137-52.

- 8- 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.
- 9- 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.
- 10- 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.
- 11- Ruíz 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 (Tesis doctoral). Murcia: Universidad de Murcia, 2010.
- 12- Brunet S. Complicaciones tardías. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (Eds.). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 529-537
- 13- Marín P. Manejo de los progenitores hemopoyéticos. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 279-88.
- 14- Solano C, Martinez C. Enfermedad injerto contra huésped crónica. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (Eds.). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª ed. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 477-490

- 15- Ochs LA, Miller WJ, Filipovich AH, et al., factores predictivos de enfermedad crónica de injerto contra huésped después del trasplante hermano histocompatible médula ósea del donante. *Trasplante de Médula Ósea* de 1994; 13: 455.
- 16- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. Institutos Nacionales de proyecto de desarrollo de un consenso de la Salud sobre los criterios para los ensayos clínicos en la enfermedad crónica de injerto contra huésped: I. Diagnóstico y estadificación informe del grupo de trabajo. *Biol Sangre Marrow Transplant* 2005; 11: 945.
- 17- de la Rosa García E, Bologna Molina R, Vega González M^aT. Enfermedad de injerto contra huésped. Presentación de ocho casos y revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E486-92.
- 18- Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, et al. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: longterm follow-up of a randomized trial. *Blood*. 2002;100(2):415-419.
- 19- Arai S, Jagasia M, Storer B, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH ConsensusCriteria. *Blood*. 2011;118(15):4242-4249.
- 20- Roitt I, Brostoff J, Male D. Trasplante y rechazo. In: Roitt, Brostoff, Male. *Inmunología*. 4ª edición Madrid, España: Harcourt Brace 1997:26.1-26.13
- 21- Elfenbein G, Goedect T, Graham-Pole J, et al. Is prophylaxis against acute graft-versus-host disease necessary if treatment is effective and survival is not impaired? (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5:643.
- 22- Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders J, et al. Hyperacute graft-v-host disease in patients not given immunosuppression after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1986; 67:1172.

- 23- Nelson J Chao, MD: Prevention of acute graft-versus-host disease. UpToDate® Literature review current through: Sep 2015. Last updated: Feb 20, 2015.
- 24- Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. Blood 2002; 100:3877.
- 25- Martínez C, Carreras E. Profilaxis de la EICH. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 333-4
- 26- Albert MH, Becker B, Schuster Fr, Klein B, Binder V, Adam K, Nienhoff C, Fürher M, Borkhardt A. Oral graft vs host disease in children-treatment with topical tacrolimus ointment. Pediatr Transplant 2007; 11(3): 306-11.3.
- 27- <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultALL/healthprofessional> [consultado el 10/08/10].
- 28- Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000 Sep 15; 96 (6):2055-61.
- 29- Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2009 Feb 10; 27(5):770-81.
- 30- Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR y cols. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Oncol. 2009 Sep;10(9):855-64.

- 31- Kharfan-Dabaja MA, Bazarbachi A. Emerging Role of CD20 Blockade in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010 Jan 15. [Epub ahead of print]. [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, consultado el 19 de Agosto de 2010. Pendiente de publicación].
- 32- Guo ZY, He XS, Wu LW, Zhu XF, Ju WQ, Wang DP, You S, Ma Y, Wang GD, Huang JF. Graft-versus-host disease after liver transplantation: a report of two cases and review of literature. World J Gastroenterol 2008;14(6):974-9.
- 33- Miano M, Cuzzubbo D, Terranova P, Giardino S, Lanino E, Morreale G, Castagnola E, Dini G, Faraci M. Daclizumab as useful treatment in refractory acute GVHD: a paediatric experience. Bone Marrow Transplant 2009;43(5):423-7.
- 34- Fujiwara H, Kawada H, Matsushita K, Hamada H, Ozaki A, Inoue H, Yoshimitsu M, Kukita T, Arimura K, Ohtsubo H, Uozumi K, Arima N, Tei C. Case of a patient with progressive adult T-cell leukemia/lymphoma treated successfully by reduced-intensity conditioning stem cell transplantation from an HLA-incompatible related donor. Int J Hematol. 2005;82(4):357-61.
- 35- Mastaglio S, Stanghellini MT, Bordignon C, Bondanza A, Ciceri F, Bonini C. Progress and prospects: graft-versus-host disease. Gene Ther 2010 May 27. [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, consultado el 19 de Agosto de 2010.]
- 36- MINSAL. Encuesta Nacional de Salud (ENS). Chile, 2003.
- 37- Rojas G, González N, Venables C, Araos D. Enfermedad injerto contra huésped (EICH). Caso clínico con expresión en mucosa bucal. Rev Med Chile 2008; 136: 1570-3.
- 38- Korngold R, Antin JH. Biology and management of acute graft-versus-host disease. Cancer Treat Res. 2009; 144: 257-75.

- 39- Elad S, Levitt M, M Y S. Chronic graft-versus-host-disease involving the oral mucosa: clinical presentation and treatment. *Refuat Hapeh Vehashinayim* (1993). 2008 Nov; 25(4):19-27, 72.
- 40- FerraraLM, DeegHJ. Graft-versus Host Disease. *N Engl J Med* 1991; 324:667-74.
- 41- Farmer ER, Hood AF. Graft versus host disease. In: Fitzpatrick, Eisen, Wolff et al. *Dermatology in General Medicine*. 4ª edición 1993;2: 1510-1518.
- 42- Horn TD. Graft versus Host Disease. In: Arndt, Le Boid, Robinson et al. *Cutaneous Medicine and Surgery*. 1ª edición W.B. Saunders Company 1996; 1: 225-234
- 43- Rowel NR, Goodfield MJ. Collagen Tissue Disorders. In: Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. 5ª edición Oxford: BlackwellScientificPublications1992;3: 2238-2240.
- 44- Oñate Sánchez RE, Cabrerizo Merino MªC. 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.
- 45- Akintoye SO, Brennan MT, Graber CJ, McKinney BE, Rams TE, Barrett AJ, y cols. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2002; 94: 581-8.
- 46- Sabater Recoloms MM, López López J, Rodriguez de Rivera-Campillo ME, Chimeros-Küstner E, Conde-Vidal JM. Estado bucodental y mucositis oral. Estudio clínico en pacientes con enfermedades hematológicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 300-5.
- 47- Santos-Silva, Alan Roger; Queiroz Feio, Patricia do Socorro; Vargas, Pablo Agustin; Pizzigatti Correa, Maria Elvira; Ajudarte Lopes, Marcio. cGVHD- Related Caries and

- Its Shared Features with Other 'Dry-Mouth'-Related Caries. *Brazilian Dental Journal* (2015) 26(4): 435-440.<http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201300200>
- 48- Schubert MM, Correa ME. Oral graft-versus-host disease. *Dent Clin N Am* 2008; 52:79-109
- 49- Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, Yuan A, Woo SB, Treister NS. Extensive dental caries in patients with oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18:1573-1579
- 50- OMS (Organización Mundial de la Salud). Encuestas de salud bucodental. Métodos básicos. 4ª ed. Ginebra: OMS; 1997.
- 51- Cuenca-Sola,E.;Manau-Navarro,C.;Serra-Majem,Ll. Medición de la enfermedad en odontología comunitaria. En: Cuenca-Sola, E.; Manau- Navarro, C.; Serra-Majem, Ll. (Eds). *Odontología preventiva y comunitaria. Principios, métodos y aplicaciones*. 2ªed. Barcelona: Masson, S.A.; 1999. pp. 303- 325.
- 52- López-Jornet, P. Estudio clínico de un nuevo test de mensuración cuantitativa de saliva global en humanos (tesis doctoral). Murcia: Universidad de Murcia. 1992.
- 53- Nyman, S.; Lindhe, J. Exploración de pacientes con enfermedad periodontal. En: Lindhe, J.; Karring, T.; Lang, N.P. (Eds). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica*. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A.; 2000. pp. 387-399.
- 54- 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.

- 55- Papapanou, P.N.; Lindhe, J. Epidemiología de la enfermedad periodontal. 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
- 56- García Núñez JA, Cuadrado Alonso J. Epidemiología e índices periodontales. En: Bascones Martínez A. (Eds). Tratado de Odontología. Tomo III. 1ª Ed. Madrid: Trigo ediciones. Smithkline Beecham, SA; 1998 .pp.3337-3352
- 57- 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: (Tesis Doctoral). Universidad de Murcia, 2007
- 58- 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
- 59- Eustaquio Raga, MªV. Estudio epidemiológico de salud oral de adultos. Comunidad valenciana, 2006. Valencia: Universidad de Valencia, 2008
- 60- Martínez López F. Prevalencias de patología en una población que acude a un gabinete dental. Estudio retrospectivo. Murcia: Universidad de Murcia; 2008
- 61- Longo DL. Oncología y Hematología. En: Braunwald E, Fauci As, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Principios de Medicina Interna. Barcelona: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001: 579-81.
- 62- Majorana M. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. Support Care Cancer 2000; 8: 353-65.
- 63- INE Instituto Nacional de Estadística. Población España (46.072.834) (www.ine.es) (consultado el 1 de Julio de 2010) (consultado el 18 de octubre de 2015)

- 64- Santos Martí J, Rubio García B, Santos Bistué C, Rubí Calvo E. Índices epidemiológicos de caries de la población escolar atendida en el centro de salud de Barbastro. *Av Odontoestomatol* 2005; 21(1): 355-60.
- 65- Baca P, Llodra JC, Bravo M. Caries dental. Etiopatogenia. Clínica. Diagnóstico. Control y tratamiento. En: *Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología*. Madrid: IM&C, 1996: 219-32.),
- 66- 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.
- 67- González Sánchez A, Martínez Naranjo T, Alfonzo Betancourt N, Rodríguez Palanco JA, Morales Martínez A. Caries dental y factores de riesgo en adultos jóvenes: Distrito Capital, Venezuela. *Rev Cubana Estomatol* [revista en la Internet]. 2009 Sep [citado 2010 Sep 04]; 46(3): 30-37. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000300004&lng=es.
- 68- Martínez Tello AM^a. Valoración del estado bucodental de pacientes con diabetes mellitus. Valencia: Universitat de Valencia, 2007.
- 69- Gamonal J. Prevalencia de enfermedades periodontales y de caries dental en la población de 35-44 años y de 65-74 años de nivel socioeconómico bajo y medio-bajo de la provincia de Santiago, Región metropolitana, y determinación de los recursos humanos necesarios para su tratamiento. Región Metropolitana 1996.
- 70- Morón A, Navas R, Fox M, Santa Y, Quinero L. Prevalencia de caries en las etnias venezolanas. *Ciencia Odontológica* 2009; 6(2): 99-115

- 71- 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.
- 72- Primera Encuesta Epidemiológica de Salud Bucodental en la Comunidad Autónoma de Extremadura 2001
- 73- Athanassouli T, Koletsi-Kounari H, Mamai-Homata H, Panagopoulos H. Oral health status of adult population in Athens, Greece. *Community Dent Oral Epidemiol* 1990; 17: 82-4.
- 74- Almeida CM, Emilio MC, Möller I, Marthaler T. 1º inquerito nacional explorador de prevalencia das doenças e necessidades de tratamento na cavidade oral (3ª parte). *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 1991; 32:9-22.
- 75- Global Oral Data Bank. World Health Organization. [consulta 4 de Septiembre de 2010]. Disponible en: [http:// www.whocollab.od.mah.se/index.html](http://www.whocollab.od.mah.se/index.html).
- 76- Llodra Calvo JC, Bravo Pérez M, Cortés Martinicorena FJ. Encuesta de Salud Oral en España (2000). *RCOE* [revista en la Internet]. 2002 Mar (citado 2010 Sep 07); 7 (esp): 19-63. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138-123X2002000200003&lng=es. doi: 10.4321/S1138-123X2002000200003
- 77- Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol* 2001; 37(8):613-9
- 78- 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.

- 79-Rojas G, González N, Venables C, Araos D. Enfermedad injerto contra huésped (EICH). Caso clínico con expresión en mucosa bucal. Rev Med Chile 2008; 136: 1570-3.
- 80-Sabater Recoloms MM, Rodríguez de Rivera Campillo ME, López López J, Chimenos Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. Av Odontoestomatol 2006; 22(6):335-42
- 81-Karolewska E, Konopka T, Pupek M, Chybicka A, Mendak M. Antibacterial potential of saliva a in children with leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105(6): 739-44.
- 82-Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with hematopoietic stem cell transplantation. Br Dent J 2009 Nov 14; 207(9):E17; discussion 428-9. Epub 2009 Nov 6.
- 83-López Jornet P. Trastornos funcionales de las glándulas salivales. En: López Jornet P. (Ed). Alteraciones de las glándulas salivales. 1ª ed. Murcia: Universidad de Murcia, Servicio de Publicaciones; 2002: 39-56.
- 84-Nagler RM, Nagler A. The molecular basis of salivary gland involvement in graft-vs.-host disease. J Dent Res 2004; 83:98-103.
- 85-Alborghetti MR, Corrêa ME, Adam RL, Metze K, Coracin FL, de Souza CA, et al.. Late effects of chronic graft-vs-host disease in minor salivary glands.J Oral Pathol Med 2005; 34:486-493.
- 86-Coracin FL, Pizzigatti Correa ME, Camargo EE, Peterson DE, de Oliveira Santos A, et al..Major salivary gland damage in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation assessed by scintigraphic methods.Bone Marrow Transpl 2006; 37:955-959.

- 87- Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010; 18(8): 1061-79.
- 88- 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.
- 89- Resende RG, de Fátima Correia-Silva J, Araújo TC, Brito JA, Bittencourt H, Gomez RS, Abreu MH. Oral cGVHD screening tests in the diagnosis of systemic chronic graft-versus-host disease. *Clin Oral Investig*. 2012 Apr; 16(2):565-70. doi: 10.1007/s00784-011-0529-8. Epub 2011 Mar 3
- 90- Curtis JW, Caughman GB. An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78:267-272.
- 91- Heimdahl A, Johnson G, Danielsson KH, Lönnqvist B, Sundelin P, Ringden O. Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia. Follow-up 1 year after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60:498-504
- 92- Silva AR, Alves FA, Berger SB, Giannini M, Goes MF, Lopes MA. Radiation-related caries and early restoration failure in head and neck cancer patients. A polarized light microscopy and scanning electronic microscopy study. *Support Care Cancer* 2010;18:83-87
- 93- Meurman JH, Grönroos L. Oral and dental health care of oral cancer patients: hyposalivation, caries and infections. *Oral Oncol* 2010; 46:464-467.

- 94- Kielbassa AM, Hinkelbein W, Hellwig E, Meyer-Lückel H. Radiation related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006; 7: 326-335
- 95- Oñate Sánchez RE. Manifestaciones Orales de las Enfermedades Hematológicas. En: Bermejo Fenoll A. (Ed). *Medicina Bucal*. Vol II. Madrid: Síntesis; 1998: 301-23.
- 96- Sabater Recoloms MM, López López J, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Chimeros-Küstner E, Conde-Vidal JM. Estado bucodental y mucositis oral. Estudio clínico en pacientes con enfermedades hematológicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 300-5.