

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN ODONTOESTOMATOLOGÍA

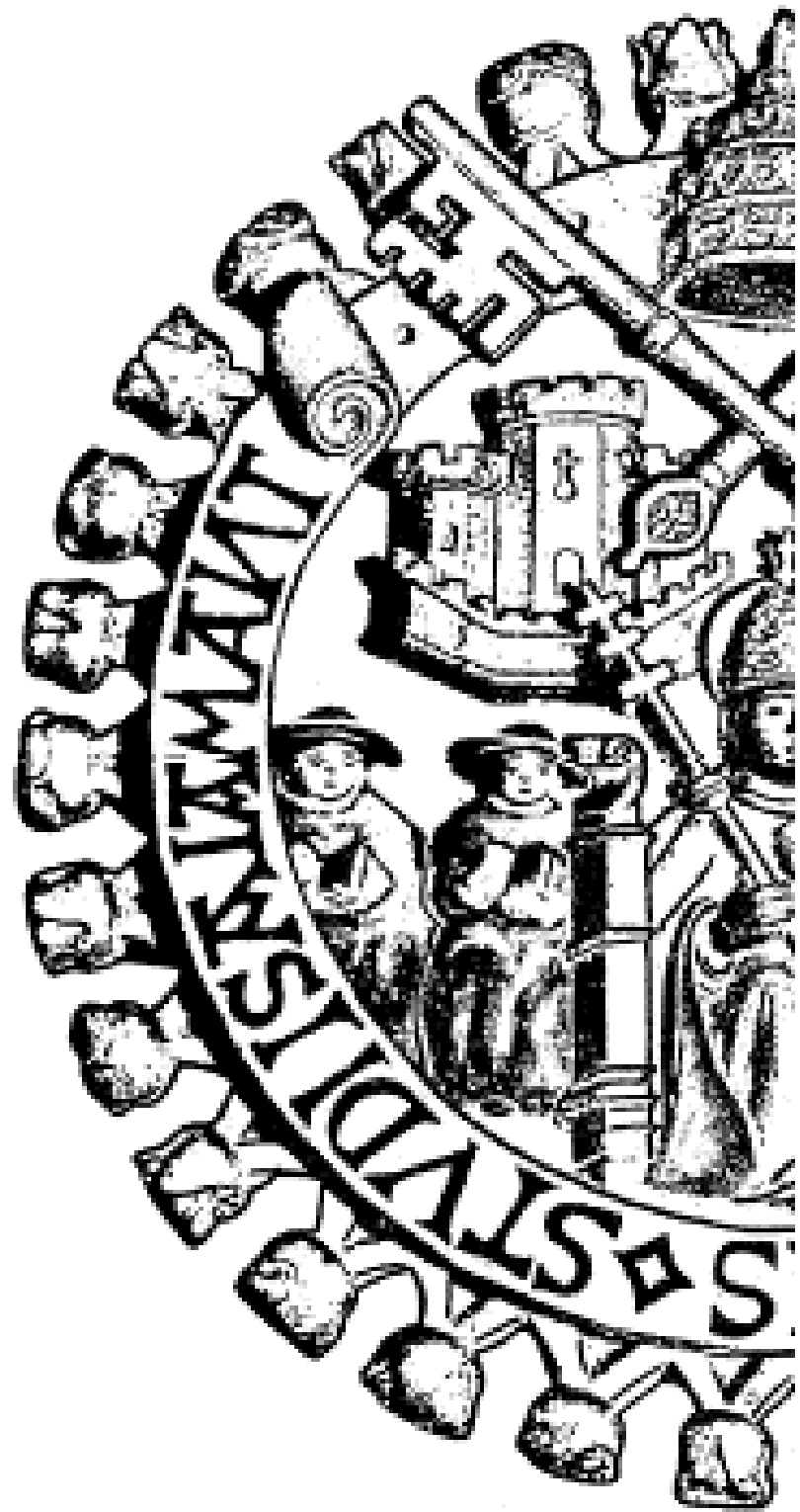


TESIS DOCTORAL

**CALIDAD DE VIDA ORAL
Y SALUD BUCODENTAL EN EL
PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO.
ENSAYO EXPERIMENTAL
DE COHORTES PREVENTIVAS**

MÓNICA LOURENÇO NÚÑEZ

Salamanca, 2014





UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

DON JAVIER MONTERO MARTÍN, PROFESOR CONTRATADO, DOCTOR DE PRÓTESIS DENTAL Y MAXILOFACIAL DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal, que designe la Universidad de Salamanca, Doña Mónica Lourenço Núñez, sobre "Calidad de Vida Oral y Salud Bucodental en el paciente oncohematológico. Ensayo experimental de cohortes preventivas", ha sido realizada bajo mi supervisión, siendo expresión de la capacidad científica de su autor, que lo hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Salamanca

Fdo. Javier Montero Martín



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

PRF. DR. D. CLEMENTE MURIEL VILLORIA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, elaborada por D^a Mónica Lourenço Núñez para optar a la Tesis Doctoral, con el título “Calidad de Vida Oral y Salud Bucodental en el paciente oncohematológico. Ensayo experimental de cohortes preventivas”, realizada bajo la dirección del Dr. D. Javier Montero Martín, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador para poder optar al Grado de Doctor por la Universidad de Salamanca.

Y para que conste, expide y firma la presente certificación

Salamanca

Fdo. Clemente Muriel Villoria

A mi familia

Agradecimientos:

Llevar a cabo una Tesis Doctoral supone realizar un proyecto que implica gran cantidad de tiempo y esfuerzo. En mi caso, como en muchos otros, finalizarla se acaba convirtiendo en todo un reto personal. Este proyecto ha llevado horas, días, semanas y años. Ha implicado entregarle a esta investigación la mayoría de fines de semana, tardes libres en el trabajo, múltiples horas de sueño.... Y, como se suele decir, sudor y lágrimas.

En primer lugar, agradecer y dedicar esta investigación a mi familia, en especial a mis padres, por ayudarme, animarme, motivarme y no dejar que tirase la toalla.

A David, por estar siempre ahí, facilitar todo para que pudiera centrarme en la Tesis Doctoral. Porque me ha ayudado a multiplicar las horas del día para sacar más tiempo, tiempo que no tenía. Porque ha sido secretario, chófer, recadero y lo que hiciese falta para poder hacer esto un poco más fácil, rápido y sencillo para mí. Porque esto no solo me ha quitado horas a mí. Porque, en todo, es mi compañero. Gracias.

A Lara, por ayudarme en su momento a compaginarlo y entender que esto era importante. Por ofrecerse a ayudar en todo lo que podía.

Quisiera expresar un agradecimiento muy especial a José Miguel, por enseñarme a ser más eficiente y ayudarme a conseguirlo. Por su paciencia. Por ayudarme a tener paciencia y, sobre todo, ayudarme cuando estaba desbordada.

Al "Doctor", por ofrecerse siempre a "echarme una mano en todo lo posible".

No me olvido de todo el personal del Servicio de Hematología que quisieron involucrarse en esta tesis doctoral. Por confiar y por considerar, al igual que yo, que *esto* era importante y necesario para sus pacientes. Gracias porque, colaborar conmigo, no formaba parte de su trabajo.

Igualmente por ello, gracias por el trabajo de más que implicó para Mamen, M^a Sol, Sandra y Esther. Gracias también por su compañía.

A la Fundación en la memoria de D.Samuel Solórzano Barruso, por su ayuda en la financiación de este estudio.

A mis buenos amigos. Ellos saben quiénes son.

A todos los que me han animado a seguir con esto. Por su interés desinteresado.

A Javier, mi director.

Gracias.

**CALIDAD DE VIDA ORAL Y
SALUD BUCODENTAL EN EL
PACIENTE
ONCOHEMATOLÓGICO.
ENSAYO EXPERIMENTAL DE
COHORTES PREVENTIVAS.**

Doctoranda: Mónica Lourenço Núñez.

Director: Javier Montero Martín

*PROYECTO FINANCIADO POR LA FUNDACIÓN EN LA MEMORIA DE D.SAMUEL
SOLÓRZANO BARRUSO*

ÍNDICE

ÍNDICE.....	15
ÍNDICE DE FIGURAS:.....	19
ÍNDICE DE TABLAS:.....	21
1 INTRODUCCIÓN	27
1.1 HEMOPATÍAS MALIGNAS.....	28
1.1.1 <i>Clasificación de las hemopatías</i>	29
1.1.2 <i>Signos y síntomas de las hemopatías malignas</i>	32
1.1.2.1 A nivel general.....	32
1.1.2.2 A nivel oral	34
1.1.3 <i>Tratamiento de las hemopatías malignas</i>	36
1.1.3.1 El trasplante de células hematopoyéticas	39
1.1.3.2 El proceso del TPH.....	42
1.1.4 <i>Complicaciones derivadas del tratamiento de la hemopatía maligna</i>	44
1.1.4.1 Complicaciones a nivel general	45
1.1.4.2 Complicaciones a nivel oral	47
1.1.5 <i>Manejo del paciente oncohematológico en la clínica dental</i>	54
1.1.5.1 Consideraciones odontológicas en el paciente oncohematológico	56
1.1.5.2 Manejo de las principales complicaciones orales derivadas del TPH	58
1.1.5.3 Consideraciones odontológicas post-trasplante	62
1.2 CALIDAD DE VIDA Y CALIDAD DE VIDA ORAL	64
1.2.1 <i>Calidad de Vida (CV)</i>	64
1.2.1.1 Calidad de Vida y Cáncer	65
1.2.1.2 Calidad de Vida Oral (CVO).....	66
1.2.1.3 El OHIP-14sp como instrumento en CVO	67
1.2.1.4 CVO en las hemopatías malignas	67
2 JUSTIFICACIÓN	71
2.1 EXPERIENCIAS PREVIAS DEL EQUIPO INVESTIGADOR EN CV Y COMPLICACIONES ORALES EN EL PACIENTE QUE RECIBE TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.	71
2.2 PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	73
2.3 ANTECEDENTES	75
3 HIPÓTESIS DE TRABAJO	79
3.1 OBJETIVOS.....	80
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	83
4.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	85
4.3 PROCEDIMIENTO.....	86
4.3.1 <i>Protocolo estandarizado de actuación</i>	86
4.3.2 <i>Instrumentos y medidas</i>	89
4.3.2.1 Evaluación del estado de salud bucodental	90
4.3.2.2 Recogida de Datos en la Primera Visita.....	90
4.3.2.3 Examen Clínico Bucodental Inicial	91
4.3.2.4 Registro de la CVO.....	96
4.3.2.5 Revisión odontológica hospitalaria	97
4.3.3 <i>Análisis de Datos</i>	98

5	RESULTADOS	103
5.1	DESCRIPCIÓN SOCIODEMOGRÁFICA Y DE LA PATOLOGÍA TUMORAL DE LA MUESTRA.....	103
5.2	DESCRIPCIÓN DE LOS HÁBITOS DE HIGIENE BUCODENTAL DE LA MUESTRA	106
5.3	DESCRIPCIÓN DEL ESTADO DE SALUD BUCODENTAL DE LA MUESTRA.....	109
5.4	DESCRIPCIÓN DE LAS NECESIDADES DE TRATAMIENTO Y ASISTENCIA DENTAL	113
5.5	DATOS PREVIOS AL TRASPLANTE	115
5.5.1	<i>Descripción de las variables basales de calidad de vida oral.....</i>	<i>115</i>
5.5.2	<i>Descripción de alteraciones orales previas al tratamiento oncológico.....</i>	<i>117</i>
5.6	DATOS POSTERIORES AL TRASPLANTE	119
5.6.1	<i>Descripción de la prevalencia y promedio de impacto en CVO por dimensiones del OHIP-14sp registrado después del trasplante</i>	<i>119</i>
5.6.2	<i>Cambio en el impacto de CVO tras el seguimiento.....</i>	<i>121</i>
5.6.3	<i>Descripción de las complicaciones/alteraciones orales tras el TPH.....</i>	<i>124</i>
5.6.4	<i>Principales causas de impacto en la calidad de vida de la muestra</i>	<i>127</i>
5.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DEL PROTOCOLO DE ENSAYO SEGUIDO	131
5.7.1	<i>Análisis sociodemográfico y del abordaje terapéutico de la patología tumoral. Comparación en función del protocolo de ensayo asignado.....</i>	<i>131</i>
5.7.2	<i>Análisis y comparación de las variables conductuales en función del protocolo de ensayo asignado</i>	<i>131</i>
5.7.3	<i>Análisis del estado de salud oral de la muestra y comparación en función del protocolo asignado</i>	<i>134</i>
5.7.4	<i>Necesidades de tratamiento dental de la muestra. Comparación en función del protocolo asignado</i>	<i>134</i>
5.7.5	<i>Registros previos al tratamiento mediante TPH</i>	<i>136</i>
5.7.6	<i>Registros posteriores al tratamiento mediante TPH.....</i>	<i>138</i>
5.7.7	<i>Comparación de la severidad percibida en CV y CVO en función del protocolo</i>	<i>139</i>
5.8	PRINCIPALES CAUSAS DE IMPACTO EN LA CV Y CVO DE LA MUESTRA. COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DEL PROTOCOLO ASIGNADO	142
5.9	CAMBIO EN EL BIENESTAR ORAL EN FUNCIÓN DEL PROTOCOLO DE ENSAYO	144
5.9.1	<i>Repercusión de la finalización o no del tratamiento odontológico previamente al TPH</i>	<i>151</i>
5.9.2	<i>Influencia del tratamiento dental previo en la CVO de la muestra.....</i>	<i>151</i>
5.9.3	<i>Influencia en el grado de aparición de micosis</i>	<i>151</i>
5.9.4	<i>Influencia en la presencia y grado de xerostomía</i>	<i>153</i>
5.9.5	<i>Influencia en la presencia y grado de disgeusia</i>	<i>154</i>
5.9.6	<i>Influencia en la presencia y grado de Dolor.....</i>	<i>154</i>
6	DISCUSIÓN	159
6.1	CRONOGRAMA Y ORGANIGRAMA LOGÍSTICO	160
6.2	COMPLICACIONES INHERENTES AL OBJETO DE ESTUDIO	162
6.3	VALIDEZ INTERNA.....	164
6.3.1	<i>Respecto a la selección muestral.....</i>	<i>164</i>
6.3.2	<i>Respecto al tamaño muestral.....</i>	<i>164</i>
6.3.3	<i>Respecto a la metodología.....</i>	<i>165</i>
6.4	VALIDEZ EXTERNA.....	167
6.4.1	<i>Seguimiento y control de la muestra.....</i>	<i>167</i>
6.4.2	<i>Protocolos de ensayo.....</i>	<i>167</i>
6.5	DISCUSIÓN DE LOS HALLAZGOS.....	169
6.5.1	<i>Influencia del grupo de protocolo de ensayo.....</i>	<i>169</i>
6.5.2	<i>Respecto a Calidad de Vida Oral.....</i>	<i>171</i>

6.5.3	<i>Complicaciones/alteraciones a nivel oral derivadas del trasplante.....</i>	<i>175</i>
6.5.4	<i>Influencia de la finalización o no del tratamiento dental.</i>	<i>177</i>
7	CONCLUSIONES	181
8	BIBLIOGRAFÍA.....	185
9	ANEXOS.....	199
9.1	ANEXO I: OHIP-14 SP	199
9.2	ANEXO II: FÓRMULAS MAGISTRALES UTILIZADAS COMÚNMENTE EN ODONTOLOGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL.	201
9.2.1	<i>Para Prevención y tratamiento de complicaciones orales (96).....</i>	<i>201</i>
9.2.2	<i>Otras fórmulas magistrales (96).....</i>	<i>202</i>
9.2.3	<i>Corticoterapia en orabase (23).....</i>	<i>202</i>
9.3	ANEXO III: INFORMES DE APROBACIÓN POR PARTE DEL COMITÉ DE BIOÉTICA	203
9.4	ANEXO IV: INFORMACIÓN SOBRE EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES.	205
9.5	ANEXO V: TRÍPTICO INFORMATIVO ENTREGADO A LOS PACIENTES EN LAS CONSULTAS EXTERNAS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CLÍNICO.	213
9.6	ANEXO VI: ORGANIGRAMA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA.	215
9.7	ANEXO VII: FICHA DE RECOGIDA DE DATOS INICIAL.	217
9.8	ANEXO VIII: INFORME HOSPITALARIO E INFORME PACIENTES TRAS LA CONSULTA ODONTOLÓGICA.	222
9.9	ANEXO IX: PROTOCOLOS DE ENSAYO SEGUIDOS EN EL PROYECTO.....	225
9.10	ANEXO X: FICHA DE RECOGIDA DE DATOS DURANTE LA REVISIÓN HOSPITALARIA.....	227

Índice de Figuras:

Figura 1: Signos y síntomas a nivel oral de las hemopatías malignas.....	36
Figura 2: Efectos secundarios de la quimioterapia.....	37
Figura 3: Indicaciones del TPH.....	38
Figura 4 Clasificación de los TPH.....	40
Figura 5: Indicaciones de trasplante auto o alogénico.....	42
Figura 6: Paciente que refiere xerostomía.....	49
Figura 8: Candidiasis sublingual.....	51
Figura 7: Candidiasis lingual lateral.....	51
Figura 9: Fases de la mucositis oral.....	53
Figura 10: Estado bucodental regular.....	57
Figura 12: Diente que requiere tratamiento odontológico.....	59
Figura 11: Visión de un caso que requiere educación y mejora de la higiene bucodental. ..	59
Figura 13: Ejemplo de pauta de tratamiento de la mucositis.....	61
Figura 14: Estado bucodental de uno de los pacientes de la muestra que requiere tratamiento odontológico.....	62
Figura 15: Recomendaciones dietéticas en casos de mucositis.....	62
Figura 16: Ejemplo de higiene defectuosa y problema periodontal que puede provocar complicaciones orales tras el TPH si no se realiza tratamiento odontológico previo.....	74
Figura 17: Imagen de la exploración bucodental.....	88
Figura 18: Diagrama de flujo del proyecto.....	89
Figura 19: Codificación de la recogida de datos.....	91
Figura 20: Paciente que requiere retratamiento mediante obturación.....	92
Figura 21 Codificación CPI.....	93
Figura 22: Ejemplo Cálculo OHI-S.....	94
Figura 23 Registro de datos relativos a prótesis dentales.....	95
Figura 24: Ejemplo de una prótesis dental de un paciente de la muestra.....	95
Figura 25: Imagen intraoperatoria durante tartrectomía.....	96
Figura 26: Paciente que requiere tratamiento periodontal.....	96
Figura 28: Dolor asociado a la mucositis requiere analgesia.....	97
Figura 27: Grado de mucositis según la OMS.....	97
Figura 29: Distribución porcentual de la patología tumoral de la muestra.....	103
Figura 30: Frecuencia de cepillado dental en la muestra (n=42).....	106
Figura 31: Medidas auxiliares de higiene oral de la muestra (n=42).....	107
Figura 32: Ajuste de las rehabilitaciones protésicas de los portadores de prótesis de la muestra (n=9).....	111
Figura 33: Irritación palatina en paciente que no retiró la prótesis durante su estancia hospitalaria.....	111
Figura 34: Tratamientos odontológicos realizados a los sujetos de la muestra (n=42).....	113
Figura 35: Distribución Porcentual del Impacto en CVO al inicio (antes del TPH).....	117
Figura 36: Distribución porcentual del Impacto en CVO tras el TPH.....	121

Figura 37: Ítems con mayor prevalencia de impacto en el registro OHIP-14sp pre-TPH de la muestra (n=42).	122
Figura 38: Ítems con mayor prevalencia de impacto en el registro OHIP-14sp post-TPH de la muestra (n=39).	123
Figura 39: Diagnóstico hospitalario de micosis oral.	125
Figura 40: Descripción porcentual de las causas de impacto en CVO en la muestra tras el TPH.	130
Figura 41: Descripción porcentual de las causas de impacto en CVO en función del protocolo de ensayo asignado.	143
Figura 42: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Limitación Funcional en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	144
Figura 43: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Dolor en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	145
Figura 44: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discomfort en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	146
Figura 45: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discapacidad Física en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39 ¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	147
Figura 46: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discapacidad Psíquica en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	147
Figura 47: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discapacidad Social en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	148
Figura 48: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Handicap en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	149
Figura 49: Comparación del cambio en la términos generales de CVO en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)	150
Figura 50: Lesiones mucosas observada en la primera consulta odontológica.	166
Figura 51: Comparación porcentual del impacto en CVO entre los estudios de referencia y el actual proyecto.	173
Figura 52: Comparación porcentual de la aparición de molestias o alteraciones orales en la muestra de estudio, antes y después del TPH	175
Figura 53: Comparación de las alteraciones/complicaciones derivadas del tratamiento oncológico entre la muestra de estudio actual y el estudio "piloto" .	176

Índice de Tablas:

Tabla 1: Clasificación de las leucemias según su evolución	30
Tabla 2: Clasificación del NCI de los LNH.....	32
Tabla 3: Clasificación del LH	35
Tabla 4: Complicaciones a lo largo del proceso del TPH.....	47
Tabla 5: Clasificación de los grados de mucositis.....	55
Tabla 6: Descripción sociodemográfica y de la patología tumoral de la muestra	104
Tabla 7: Descripción de la patología tumoral de la muestra	105
Tabla 8: Descripción de los hábitos de higiene bucodental de la muestra	107
Tabla 9: Descripción del estado de salud bucodental de los pacientes de la muestra.....	110
Tabla 10: Descripción del estado protético de los pacientes de la muestra.....	112
Tabla 11: Necesidades de tratamiento y asistencia dental en la Clínica Odontológica de los pacientes de la muestra	114
Tabla 12: Distribución porcentual del impacto de la calidad de vida basal según los 14 ítems del OHIP-14 al inicio del estudio en la muestra	116
Tabla 13: Distribución del Impacto en calidad de vida por dimensiones del OHIP-14 al inicio del estudio en la muestra.....	116
Tabla 14: Frecuencia y tipos de alteraciones mucosas/salivares previas de la muestra	118
Tabla 15: Distribución porcentual del impacto de la calidad de vida basal según los 14 ítems del OHIP-14 en la muestra tras recibir tratamiento asociado TPH.....	119
Tabla 16: Distribución del Impacto en calidad de vida por dimensiones del OHIP-14 en la muestra de estudio tras el TPH.....	120
Tabla 17: Prevalencia de impacto por ítem del cuestionario OHIP-14sp.....	121
Tabla 18: Cambio en el impacto en la calidad de vida de la muestra por dimensiones del OHIP-14 tras el seguimiento.....	124
Tabla 19: Complicaciones orales a los 7-12 días del tratamiento hematopoyético en los pacientes seguidos de la muestra	125
Tabla 20: Consecuencias a nivel oral tras 7-12 días de tratamiento en los pacientes seguidos de la muestra.....	126
Tabla 21: Causa principal de impacto en la calidad de vida general de la muestra tras el tratamiento antineoplásico.....	129
Tabla 22: Causa principal de impacto en la CVO de la muestra tras el tratamiento antineoplásico	129
Tabla 23: Comparación sociodemográfica y del abordaje terapéutico de la patología tumoral de la muestra en función del tipo de protocolo asignado	132
Tabla 24: Comparación de variables conductuales en función del tipo de protocolo asignado en la muestra.....	133
Tabla 25: Comparación del estado de salud oral de la muestra, en función del tipo de protocolo asignado en la muestra	135
Tabla 26: Comparación las necesidades de tratamiento dental de la muestra, en función del tipo de protocolo asignado	136

Tabla 27: Comparación de la frecuencia de alteraciones mucosas y salivares, antes del trasplante, en función del tipo de protocolo asignado a los sujetos de la muestra	137
Tabla 28: Comparación del impacto basal en la calidad de vida de la muestra (OHIP), en función del tipo de protocolo asignado, antes del trasplante	138
Tabla 29: Comparación las consecuencias orales tras tratamiento, en función del tipo de protocolo asignado a los pacientes seguidos de la muestra	140
Tabla 30: Comparación del impacto final en la calidad de vida de la muestra (OHIP) tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado.....	141
Tabla 31: Comparación de la severidad percibida en el impacto en calidad de vida general y CVO de la muestra mediante una escala de severidad creciente de 0 a 10, en función del tipo de protocolo asignado a los pacientes seguidos.....	141
Tabla 32: Causas de impacto en la CVO de la muestra en función del protocolo de estudio asignado	142
Tabla 33: Influencia en la CVO tras el trasplante en función de la finalización o no del tratamiento odontológico completo previo al TPH	152
Tabla 34: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición o no de Micosis Oral en la muestra	152
Tabla 35: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición y en el grado de xerostomía en la muestra	153
Tabla 36: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición y en el grado de disgeusia en la muestra	154
Tabla 37: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición y en el grado de dolor en la muestra.....	155

Índice de Acrónimos:

AM: Aplasia Medular

ATM: Articulación Témporomandibular

CAOD: Dientes Ccariados, Ausentes y Obturados

CLX: Clorhexidina

CPI: Índice Periodontal Comunitario

CV: Calidad de Vida

CVO: Calidad de Vida Oral

EICH: Enfermedad de Injerto Contra Huesped

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

IP: Índice de Placa

LA: Leucemia Aguda

LAL/LLA: Leucemia Aguda Linfocítica

LAM: Leucemia Aguda Mielocítica

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma No Hodgkin

MM: Mieloma Múltiple

MO: Médula Ósea

OMS: Organización Mundial de la Salud

SD: Síndrome

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TMO: Trasplante de Médula Ósea

TPH: Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos

VAS: Visual Analog Scale (Escala Visual Analógica)



INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

Antes de centrarnos en la patología de las neoplasias hematológicas y en el concepto de calidad de vida, los dos pilares del presente proyecto, definiremos algunos términos básicos y de manera sencilla relacionados con la hematopoyesis.

- **Médula ósea:** es el tejido esponjoso que se encuentra en el interior de los huesos planos como el cráneo, escápula, esternón, costillas, vértebras y pelvis. Contiene células inmaduras llamadas *células madre hematopoyéticas* que son las que forman la sangre (1) (2)(3). Éstas se dividen para crear más células que darán lugar a todas las células de la sangre, y se transforman en una de las tres clases de células sanguíneas: glóbulos rojos (hematíes), glóbulos blancos (leucocitos) y plaquetas.
- **Hematopoyesis:** es el proceso de formación, desarrollo y maduración de las células de la sangre a partir de la célula madre hematopoyética (1).
- **Células madre hematopoyéticas:** son las células más inmaduras y primitivas de las que forman la sangre, es decir, son las células precursoras o progenitoras de las distintas células sanguíneas. La mayoría de estas células se hallan en la médula ósea de los huesos y, en un menor porcentaje, en el torrente sanguíneo en circulación (1) (2) (3).
- **Los glóbulos rojos:** también llamados hematíes o eritrocitos. Son las células sanguíneas que transportan el oxígeno desde los pulmones a los tejidos y llevan de vuelta el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones para su expulsión. Le dan a la sangre el color rojo característico (1) (3).
- **Los glóbulos blancos:** se denominan también leucocitos. Suponen el pilar de la inmunidad en cuanto a la prevención de infecciones. Para ello debe existir una cantidad suficiente de glóbulos blancos (aproximadamente 100.000 millones/día; el recuento normal son $7.400/\text{mm}^3 \pm 3.500/\text{mm}^3$) (3)(4).
- **El sistema HLA:** es el sistema Antígeno Leucocitario Humano. Está constituido por diferentes proteínas de membrana celular que se comportan como antígenos que intervienen en las funciones de reconocimiento como propio o no de un determinado tejido humano. Las proteínas del HLA se encuentran en casi todos los tejidos del cuerpo humano y son las que provocan el origen del rechazo de un tejido u órgano trasplantado (4).
- **Plaquetas:** son las células que permiten que la sangre coagule adecuadamente, previniendo las hemorragias (3).



1.1 Hemopatías malignas

El concepto hemopatía maligna engloba todos los posibles tipos de cáncer de sangre(5), de ahí que nos centremos primero en definir el concepto de cáncer o tumor.

La *Organización Mundial de la Salud (OMS)* define “cáncer” como un término genérico aplicado a un grupo de más de 100 enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo (6).

Para comprender este tipo de patología oncológica es necesario conocer lo que ocurre en el organismo ante una situación como es el cáncer(6). Las células del cuerpo, en condiciones normales de salud, crecen, se dividen y mueren de forma ordenada. Durante los primeros años de vida de una persona se dividen con más rapidez hasta que se alcanza la edad adulta, a partir de la cual y en la mayoría de los tejidos, las células sólo se dividen para reparar lesiones o reemplazar células “gastadas”(6) (7) (8). Una célula normal pasa a convertirse en tumoral debido a un cambio o mutación genética en su ADN(6) (9). Generalmente esa célula muere o repara ese daño con el fin de no perpetuar los errores genéticos. Pero en otras ocasiones siguen con vida y se multiplican, ajenas a los mecanismos que regulan el control del crecimiento celular. Se desencadena entonces una proliferación *descontrolada* y las células adquieren unas características de malignidad, perdiendo la capacidad de realizar las funciones propias del tejido del cual provienen(6)(9). Son células inmaduras en la mayoría de los casos, capaces de extenderse a otras zonas corporales a través de la sangre, la linfa, o extenderse a tejidos y órganos adyacentes, otorgándoles la característica de invasividad. Es lo que se denomina metástasis(6), y es lo que diferencia al cáncer de cualquier otra enfermedad (10).

Las vías principales de diseminación/metástasis son(6)(8):

- Por extensión directa desde el sitio primario a las áreas adyacentes.
- A través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos.
- Mediante diseminación a través de los vasos sanguíneos a sitios más distantes del cuerpo.

Podríamos resumir que el cáncer se desencadena por dos procesos sucesivos (11):

1. El aumento de la proliferación continua, excesiva e incontrolada de un grupo de células anormales, denominado tumor o neoplasia.
2. La capacidad invasiva de dichas células anormales para escapar de su sitio “normal” del organismo y proliferar hacia otros tejidos, colonizándolos, a través de la circulación sanguínea o linfática (metástasis).



Según el Instituto de Investigación contra la Leucemia de la Fundación Josep Carreras y los datos estadísticos del propio servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca donde se realizó el estudio, en España se diagnostican 5000 nuevos casos cada año de leucemia, 7000 casos de linfoma y 2000 de mieloma múltiple (MM)(14). En el caso concreto de la provincia de Salamanca, los datos epidemiológicos recogidos por el Hospital Universitario a lo largo de 2013 indican que se han diagnosticado 260 hemopatías malignas, de ellas, 26 leucemias, 61 linfomas (11 tipo LH y 50 LNH) y 22 mielomas (MM).

1.1.1 Clasificación de las hemopatías

Según la clasificación de la OMS de 2008 sobre hemopatías malignas se distinguen las siguientes patologías(12):

- Neoplasias mieloides; mieloma múltiple, sarcoma mieloide, síndromes mielodisplásicos ...
- Neoplasias linfoides; linfomas (Hodgkin y No Hodgkin) y leucemias.
- Trastornos linfoproliferativos, histiocíticos y de células dendríticas.

De todas las neoplasias hematológicas, las que más afectan a la inmunidad son las leucemias, linfomas y mielomas (13).

○ Leucemia

Una leucemia es una neoplasia con proliferación de células blásticas de tipo linfoide o mieloide en sangre periférica y/o en médula ósea, así como en otros órganos o tejidos(1)(13)(15)(16)(17). Es un cuadro anatomoclínico de origen desconocido. Las características esenciales de las células blásticas/leucémicas es que son inmaduras, atípicas y con falta de diferenciación (13). Según su evolución la leucemia se puede clasificar en *aguda* o *crónica*(13). También se pueden clasificar en función del origen de las células involucradas (18) (Ver Tabla 1). Las características esenciales de las células leucémicas son más notables en las formas agudas que en las crónicas. Aproximadamente el 50% de las leucemias cursa de forma aguda y en niños la Leucemia Linfoide Aguda (LLA) llega a suponer el 80% de los casos(15).

La leucemia produce normalmente inmunosupresión y la causa principal de muerte en estos pacientes suele ser tanto una hemorragia como una posible infección(15).



○ **Linfoma**

Cúmulo de células linfoides tumorales en los órganos linfoides (ganglios linfáticos, hígado, bazo, piel, etc.) (15). Incluye un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan en los sistemas mononuclear fagocítico y linfático(15). Se trata concretamente de transformaciones neoplásicas en el tejido linfoide (13). La distinción entre leucemia y linfoma se basa en la presencia en Médula Ósea (MO) de más de un 25% de células neoplásicas en el caso de las leucemias.

Las neoplasias linfoides se distinguen principalmente en dos grupos(13)(14)(15); Linfoma de Hodgkin (LH) y Linfoma No Hodgkin (LNH).

Tabla 1: Clasificación de las leucemias según su evolución (13)

LEUCEMIAS AGUDAS	
Linfoblásticas	
L1	Linfoblastos pequeños
L2	Linfoblastos grandes
L3	Tipo Burkitt
Mieloides	
M1	Mieloblástica sin maduración
M2	Mieloblástica con maduración
M3	Promielocítica
M4	Mielo monocítica
M5	Monocítica (diferenciada/indiferenciada)
M6	Eritroleucemia
LEUCEMIAS CRÓNICAS	
Mieloide crónica	
Linfocítica crónica (LLC)	L.L.C. clásica L.L.C. de células T L.L.C. de tipo prolinfocítico Tricoleucemia; reticuloendoteliosis leucémica.



- ✓ Linfoma No Hodgkin (LNH): es una neoplasia de proliferación monoclonal de células linfoides en localizaciones del sistema inmunitario como los ganglios linfáticos, la médula ósea, el bazo, el hígado y el tracto gastrointestinal (Ver Tabla 2).

Se puede concretar como un tumor de linfocitos (células responsables de fabricar anticuerpos para atacar organismos extraños, ya sean agentes infecciosos, tejidos extraños, etc); es decir, es una neoplasia de las células responsables del Sistema Inmune (14) (19).

Los linfocitos se acumulan en los *ganglios linfáticos* y viajan por el organismo a través de un sistema de pequeños vasos llamado *Sistema Linfático*. Al pasar por los ganglios, los agentes infecciosos transportados por la linfa son “secuestrados” y eso provoca que durante las infecciones los ganglios se inflamen (14).

Existen muchos tipos de LNH (más de 30) y a lo largo de los años se han empleado distintos sistemas de clasificación. Actualmente la más utilizada es la Clasificación Europea Americana Revisada de Linfomas de la Organización Mundial de la Salud (Revised European-American Lymphoma/ World Health Organization, REAL/WHO), cuya última versión, de 2008, los clasifica principalmente en linfomas B, que corresponden al 85% de los linfomas, y linfomas T que son el 15% restantes(14)(20).Incluido en este grupo está también el Linfoma de Burkitt que es una proliferación linfoide de células B asociada con el virus de Epstein Barr(19).

- ✓ Linfoma de Hodgkin (LH): es una neoplasia considerada “rara”. Se trata de un trastorno linfoproliferativo de causa desconocida cuyos signos y síntomas se relacionan principalmente con la localización, número y extensión de las masas ganglionares implicadas(19)(Ver Tabla 3).

○ **Mieloma Múltiple**

Neoplasia de células plasmáticas que puede desarrollarse de forma diseminada y afectando a varios huesos (Mieloma Múltiple-MM) o ser una lesión solitaria, menos frecuente (Plasmocitoma Solitario). Es un proceso crónico y progresivo que tiene normalmente un curso fatídico (19).

El mieloma representa la proliferación incontrolada de células plasmáticas que proceden de un único clon celular y que entre otras manifestaciones clínicas puede dar origen a susceptibilidad frente a las infecciones (13)(17)(21). La etiopatogenia es desconocida hasta el momento.



Tabla 2: Clasificación del NCI de los LNH (19)

BAJO GRADO DE INDIFERENCIACIÓN	A: linfocito de células pequeñas B: folicular, de células pequeñas hendidas C: folicular mixto
GRADO INTERMEDIO DE INDIFERENCIACIÓN	D: folicular de células grandes E: difuso de células pequeñas hendidas F: difuso mixto G: difuso de células grandes
ALTO GRADO DE INDIFERENCIACIÓN	H: inmunoblástico I: linfoblástica J: de células pequeñas no hendidas

○ **Aplasia Medular**

Es una enfermedad hematológica, pero no una patología tumoral. La aplasia medular (AM) es una insuficiencia medular que se caracteriza por la desaparición *total* (aplasia grave) o *parcial* (aplasia moderada) de los precursores hematopoyéticos en médula ósea. Esto da lugar a una pancitopenia en sangre periférica (con la *tríada clásica* de síndrome anémico, infeccioso y hemorrágico)(14). Existen formas congénitas (anemia de Fanconi), aunque son raras, ya que la mayoría son adquiridas (por tóxicos, radiaciones, fármacos...) y en el 50% de los casos no se llega a conocer el origen (idiopáticas). La AM supone la desaparición de tejido hematopoyético en la médula ósea, que es sustituido por grasa, dando lugar a una pancitopenia periférica (14).

El pronóstico y tratamiento (desde trasplante a la administración de inmunosupresores) dependerá de la severidad de la aplasia (14).

1.1.2 Signos y síntomas de las hemopatías malignas

1.1.2.1 A nivel general

Las leucemias agudas, por lo general, tienen un comienzo súbito y pueden producir la muerte en dos o tres meses si no se diagnostican a tiempo y se realiza el tratamiento. Los síntomas suelen comenzar por fiebre, palidez, anemia, disnea, astenia, pérdida de peso, infecciones intercurrentes, adenopatías, pequeñas hemorragias en la piel y mucosas, mala



reparación de las heridas o ulceraciones en la boca...(15). En un estudio previo revisado, 45% de los pacientes adultos hospitalizados perdieron el 10% de su peso corporal y el 25% presentaron pérdidas del 20% o más (22).

Por su parte, las leucemias crónicas pueden ser asintomáticas y detectarse en un análisis sanguíneo rutinario.

En los LNH y linfomas en general, la mayoría de los pacientes no presentarán síntomas y la enfermedad “aparecerá” en un examen de rutina (14)(19); otras veces aparecen síntomas debidos al crecimiento del tumor. Estos síntomas dependerán de qué órganos estén cerca del tumor que está creciendo; así si el tumor está cerca del riñón puede aparecer dolor lumbar. Otros síntomas pueden ser: fiebre, sudación nocturna, pérdida de peso (>10% en los últimos 6 meses), fatiga, pérdida de apetito, picor en la piel... Naturalmente estos síntomas pueden ser debidos a otras enfermedades por lo que es fundamental la valoración exhaustiva por parte del médico ante su aparición (14).

En cuanto a los pacientes con LH, presentan en su mayoría adenopatías cervicales y mediastínicas con ganglios firmes y no dolorosos a la palpación. Pueden debutar también con prurito intenso, fiebre intermitente, sudoración, pérdida de peso y fatiga, y son pacientes más susceptibles a padecer infecciones bacterianas, fúngicas y/o víricas (15).

Por su parte el MM, que suele aparecer en pacientes de 50-70 años, puede afectar a cualquier hueso del cuerpo, siendo más frecuente la afectación del cráneo, vértebras, esternón, costillas y huesos pélvicos. Las manifestaciones suelen presentar dolor, fracturas patológicas, anemia, infecciones, hipercalcemia, insuficiencia renal y paraproteinemia(15).

Según la International Myeloma Working Group, se consideran requisitos para definir un MM sintomático las siguientes manifestaciones (21):

A: > 10% de células plasmáticas en la médula ósea o biopsia del tejido.

B: Una proteína monoclonal en suero u orina (>3g/dl)

C: Presencia de daño en órganos terminales (“CRAB”)

C: Hipercalcemia: Calcio sérico >1mg/dl sobre el límite normal o 11mg/dl.

R: Insuficiencia renal: creatinina sérica >1.96mg/dl.

A: Anemia HB 2g/dl bajo límite normal

B: Lesiones óseas: líticas u osteopenia con fracturas de compresión.

En lo que refiere a la aplasia medular, aparte de la sintomatología de la triada clásica (Síndrome anémico, Síndrome infeccioso y Síndrome hemorrágico variable), se deben dar unos criterios clínicos que sirven además para la clasificación del grado de aplasia medular (14):



- En médula ósea: < 25 % de tejido hematopoyético en la celularidad medular total (que estará sustituido por adipocitos, fibroblastos, etc).
- Criterios hemoperiféricos:

AM grave: (al menos 2 de los 3)

- Neutrófilos < 0,5 x 10⁹/L
- Plaquetas < 20 x 10⁹/L
- Reticulocitos absolutos < 20.000/ μl

AM muy grave: AM grave con Neutrófilos < 0,2 x 10⁹/L

1.1.2.2 A nivel oral

Las alteraciones en la cavidad oral son frecuentes en los pacientes oncohematológicos, especialmente en leucémicos(16),que tienen un mayor riesgo de padecer adenopatías, gingivitis, hiperplasias gingivales, infecciones bucales, ulceraciones, mucositis, hemorragias, enfermedad de injerto contra huésped (EICH), parestesias, lesiones óseas, movilidad dentaria... (13)(15)(19). Son más frecuentes en leucemias agudas, más en las linfoblásticas y menos en las mieloides (19).

Cabe destacar que, en algunos casos de leucemia, el primer síntoma puede ser una hiperplasia gingival que aparece sin motivo evidente, farmacológico o periodontal, precediendo al resto de manifestaciones (18)(23) (24). Las lesiones primarias o específicas en la boca están presentes en la mitad de los pacientes con leucemia aguda (LA), sobre todo linfoblásticas (LAL) y también en las mieloides (LAM) (23).

Los LNH son frecuentes en zonas extraganglionares y en el área de cabeza y cuello (15)(23). El anillo de Waldeyer está infiltrado en la mitad de los casos, por lo que pueden afectar a zona de garganta y boca (encías, lengua y paladar) (23).

No es extraño que el MM afecte a huesos maxilares, especialmente a la mandíbula en sus porciones posteriores. Suele provocar lesiones osteolíticas que se presentan como fracturas patológicas y disfunción de la articulación temporomandibular (ATM)(23). A nivel oral el MM provocaría parestesias, dolor, pérdida dentaria,tumoración de tejidos blandos, sangrado excesivo post-extracción... Radiológicamente se observarían imágenes osteolíticas en sacabocados, redondeadas y bien delimitadas (15)(24).



Tabla 3: Clasificación del LH (19)

<p>Según la forma:</p>	<p>A: El paciente no tiene síntomas.</p> <p>B: El paciente tiene síntomas (fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos).</p> <p>E: El tumor se encuentra en un órgano/tejido que NO forma parte del sistema linfático, pero puede estar cerca de un área afectada del sistema linfático.</p> <p>S: El tumor está en el bazo.</p>
<p>Según el estadio (en adultos)</p>	<p>I: El cáncer se encuentra en una de las siguientes localizaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Uno o más ganglios linfáticos en un grupo de ganglios. - Anillo de Waldeyer. - Timo. - Bazo. <p>IE: el cáncer se halla fuera del Sist. Linfático.</p> <p>II: El cáncer se encuentra en dos o más grupos de ganglios linfáticos por encima/debajo del diafragma.</p> <p>IIE: El cáncer se encuentra en dos o más grupos de ganglios linfáticos por encima/debajo del diafragma, y fuera de los ganglios linfáticos de un órgano/área cercano.</p> <p>III: El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos por encima/debajo del diafragma.</p> <p>IIIE: El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos por encima/debajo del diafragma, y afuera de los ganglios linfáticos de un órgano/área cercano.</p> <p>IIIS: El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos por encima/debajo del diafragma y en el bazo.</p> <p>IIIES: El cáncer se encuentra en grupos de ganglios linfáticos por encima/debajo del diafragma, afuera de los ganglios linfáticos de un órgano/área cercano y en el bazo.</p> <p>IV: Se localiza en una de las siguientes áreas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fuera de ganglios linfáticos en la totalidad de uno o más órganos y puede estar en los ganglios linfáticos cerca de los órganos afectados. - Fuera de ganglios linfáticos de un órgano y diseminado hasta áreas alejadas de este órgano. - Pulmón, hígado, médula ósea o en líquido cefalorraquídeo. No se diseminó hasta dichos órganos.



A modo resumen se recogen las principales características de la sintomatología de las hemopatías malignas a nivel oral en la Figura 1(23).

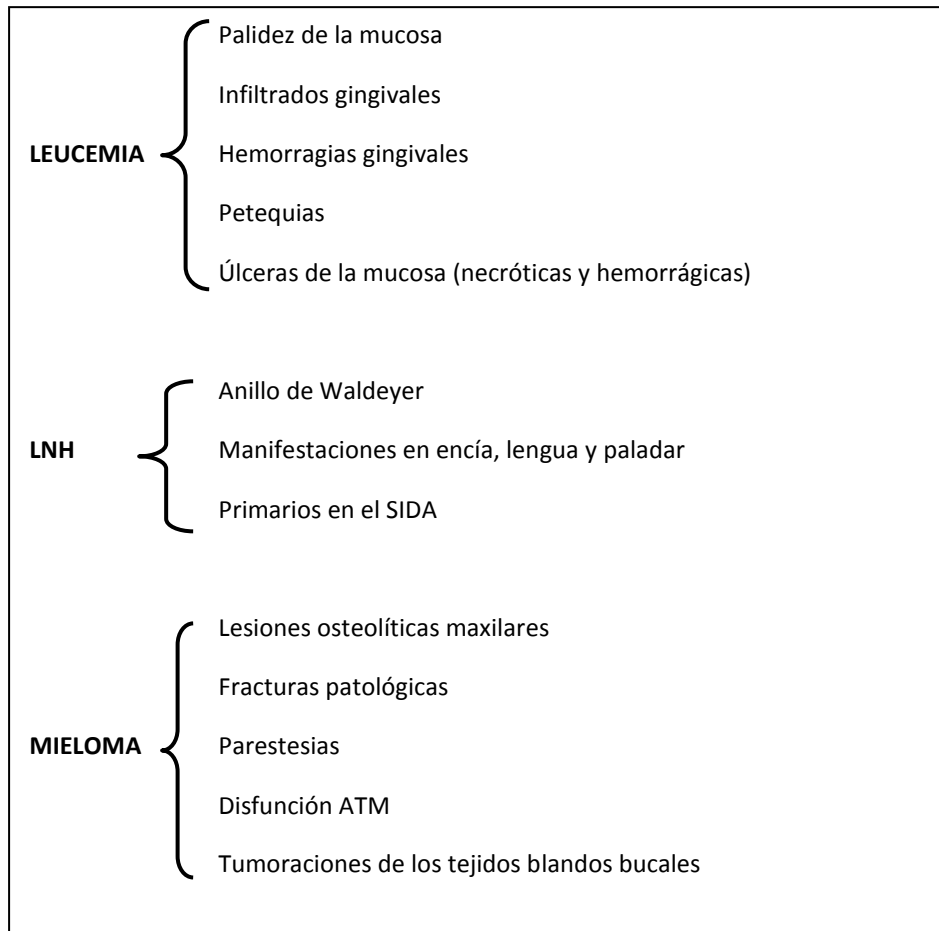


Figura 1: Signos y síntomas a nivel oral de las hemopatías malignas.

1.1.3 Tratamiento de las hemopatías malignas

El tratamiento oncológico se basa principalmente en tres opciones terapéuticas que se pueden aplicar de manera individualizada o combinadas entre sí; quimioterapia, radioterapia y cirugía(5)(7)(11)(17)(25)(26)(27)(28)(29)(30). El objetivo de la terapia es erradicar las células tumorales malignas y prevenir la recurrencia del tumor.



- Quimioterapia.

La quimioterapia es un tratamiento farmacológico que consiste en el uso de productos químicos para el tratamiento de cualquier tipo de enfermedad, no sólo patologías tumorales. Cuando se emplea concretamente frente a las neoplasias se denomina quimioterapia antitumoral o antineoplásica (4) (31) (32). Los fármacos quimioterápicos o neoplásicos se denominan también citotóxicos o medicamentos citostáticos.

Los fármacos quimioterápicos alteran y destruyen las células cancerosas, que se caracterizan por estar en rápida y constante división celular (4) (28) (30). El principal problema asociado a la acción de la quimioterapia es que también se ven afectadas de forma indiscriminada otras células del organismo que tienen igualmente un recambio acelerado, como son las células de la mucosa oral (4) (11) (25) (27) (28) (32) (33) (34).

El mecanismo de acción de los citostáticos es provocar una alteración de esta incontrolada división celular, ya sea en la síntesis de ácidos nucleicos, en la división celular o en la síntesis proteica(35). Estos fármacos, y como consecuencia el tratamiento, tienen como cualquier otro una serie de efectos secundarios, detallados en la Figura 2.

En las hemopatías malignas se utiliza como tratamiento principal la quimioterapia (generalmente poliquimioterapia o como quimioterapia neoadyuvante o de inducción previa al TPH)(36).

Entre los efectos indeseables de la quimioterapia están(30) (31) (33): náuseas, vómitos, alopecia, mucositis, mielosupresión....(Fig.2).

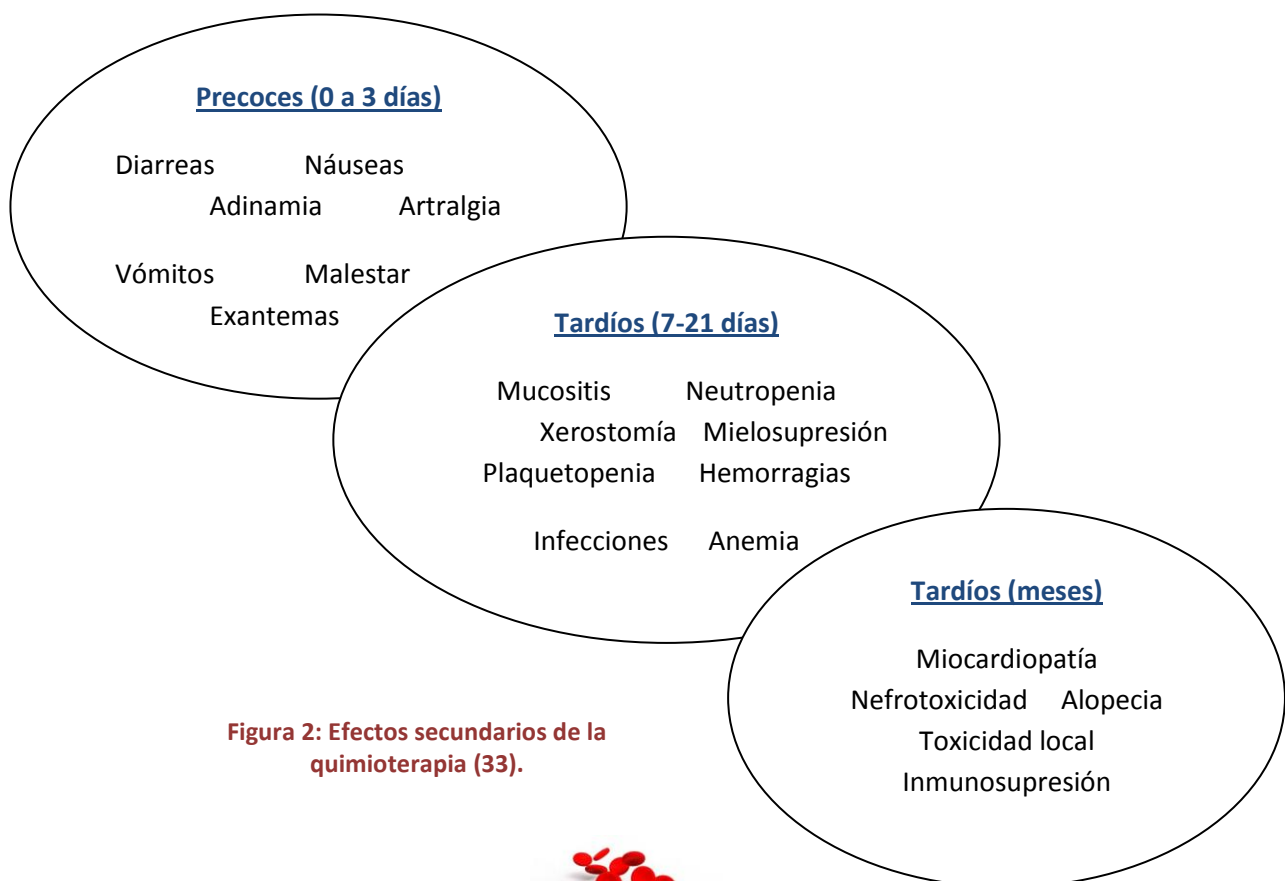


Figura 2: Efectos secundarios de la quimioterapia (33).



- Radioterapia.

La terapia por medio de radiación ionizante impide el crecimiento y división de las células tumorales e incluso llega a la destrucción de las mismas (30) (36). Además, estas células no son capaces de reparar las lesiones provocadas por la radiación, y por lo tanto, mueren en mayor cantidad que las células normales. Cuando se irradia una parte del organismo, se produce una destrucción de células tanto tumorales como sanas, ya que la radioterapia no es específica para un tipo de tejido/célula (27) (33) (34). Es esa inespecificidad de acción de la radioterapia sobre unas u otras células lo que provoca los efectos secundarios (27).

Los efectos secundarios generales de la radioterapia aparecen con mayor o menor intensidad, independientemente de la zona del tratamiento, pero a diferencia de la quimioterapia, la mayoría de efectos secundarios son a nivel local, es decir, se manifiestan a nivel de la zona a tratar (27).

En el caso concreto de tumores hematológicos, la radioterapia no suele ser el tratamiento de elección (14).

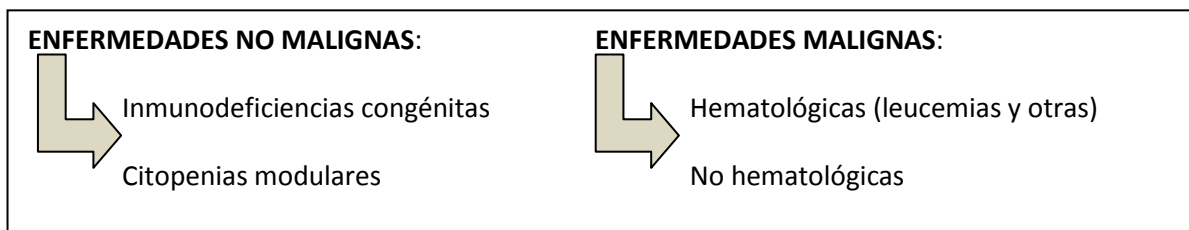


Figura 3: Indicaciones del TPH

- Cirugía oncológica.

El tratamiento quirúrgico es, sin duda, la opción terapéutica contra el cáncer más antigua(7)(27)(30). El objetivo de la cirugía antineoplásica es la eliminación de la lesión tumoral con unos márgenes amplios de seguridad (27).La principal ventaja del tratamiento quirúrgico es su “rapidez” y la no aparición de gran cantidad de efectos secundarios, como ocurre debido a la toxicidad de la quimio y/o radioterapia (37).Si la cirugía es técnicamente factible, la dificultad aparece en la zona de la periferia de la neoplasia y en la microfiltración posible de los tejidos celulares vecinos (38).

La cirugía puede presentar distintas modalidades: puede ser una cirugía preventiva, paliativa, de urgencia, diagnóstica o clasificadora del tipo de tumor o proceso oncológico (38).

La mayoría de los pacientes con cáncer reciben como tratamiento primario una terapia convencional mediante quimio o radioterapia asociada o no a cirugía. Estos tratamientos se traducen en una reducción significativa de las células tumorales y en su posible erradicación(39).

En el caso concreto de las hemopatías hay que añadir una cuarta opción terapéutica; el trasplante (40).



1.1.3.1 El trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de médula ósea (TMO) en tiene como objetivo proporcionar al receptor un sistema hematopoyético *nuevo* que funcione permanentemente después de la administración de dosis, que podrían considerarse “supraletales”, de agentes quimiorradioterápicos utilizados como condicionamiento o preparación para el trasplante (40)(41). El procedimiento del TMO debe efectuarse en un receptor que padezca una de las patologías en las cuales está plenamente demostrada su utilidad (neoplasias hematológicas o de otro tipo, enfermedades congénitas o adquiridas de la médula ósea) y disponer de un donante histocompatible(42)(43). Esta opción terapéutica se utiliza cada vez con mayor frecuencia como parte del tratamiento de enfermedades hematológicas malignas o no malignas(44)(45)(46)(47)(Ver Figura3).

El primer trasplante de médula ósea humana fue realizado en la década de 1950 (39)(41)(45)(46)(48)(49)como un procedimiento capaz de rescatar el sistema hematopoyético de un paciente después de una terapia prolongada del cáncer, la cual le había provocado la mielosupresión permanente de la médula ósea.

La médula ósea se utiliza como una fuente de las células madre hematopoyéticas que se podrían diferenciar en neutrófilos, glóbulos rojos y plaquetas (39).Actualmente el trasplante de células madre/progenitores hematopoyéticas (TPH) es el término comúnmente utilizado para describir tanto el trasplante de médula ósea (TMO) como el trasplante de células madre periféricas (39)(46), por lo que de ahora en adelante nos referiremos indistintamente al TMO o al trasplante de células periféricas mediante el término TPH. Este tipo de tratamiento ha demostrado ser un método eficaz para establecer una recuperación predecible de la médula ósea después de un régimen de tratamiento neoplásico extremadamente tóxico (quimio o radioterapia) (39)(41)(45)(46).

El TPH tiene algunas diferencias importantes en relación con los trasplantes de órganos sólidos. La más importante es que los TPH involucran la transferencia de células *inmunológicamente competentes* del donante al receptor (40)(47).

En cuanto a la fuente de las células madre utilizadas para el TPH depende de varios factores como son; el tipo de tumor, la afectación de la médula ósea, la edad del paciente y la disponibilidad de un donante adecuado(39) (41).

La clasificación de los TPH se determina en función de diversos factores, como el donante o la fuente anatómica de las células madre;

- Del donante (1)(39)(46) (47) (48) (49)(Ver Figura 4): si el donante de células madre hematopoyéticas es el propio paciente receptor se trata de un trasplante *autólogo*; si el donante es un gemelo genéticamente idéntico es un trasplante *ingénico*. Cuando una persona resulta ser un donante compatible en cuanto al HLA es un trasplante *alógeno*, que puede ser emparentado (si el donante es un familiar) o no emparentado (no hay parentesco). Por último



están los trasplantes haploidéticos, en que las células progenitoras proceden de algún familiar (madre, padre, hijo o hermano) con quien sólo se comparte la mitad de las características del HLA.

- De la relación entre donantes (46): emparentado o no emparentado con el receptor.
- Del grado de compatibilidad HLA entre donante y receptor "Emparejados o emparentados " o " no coincidentes o no emparentados " (46).

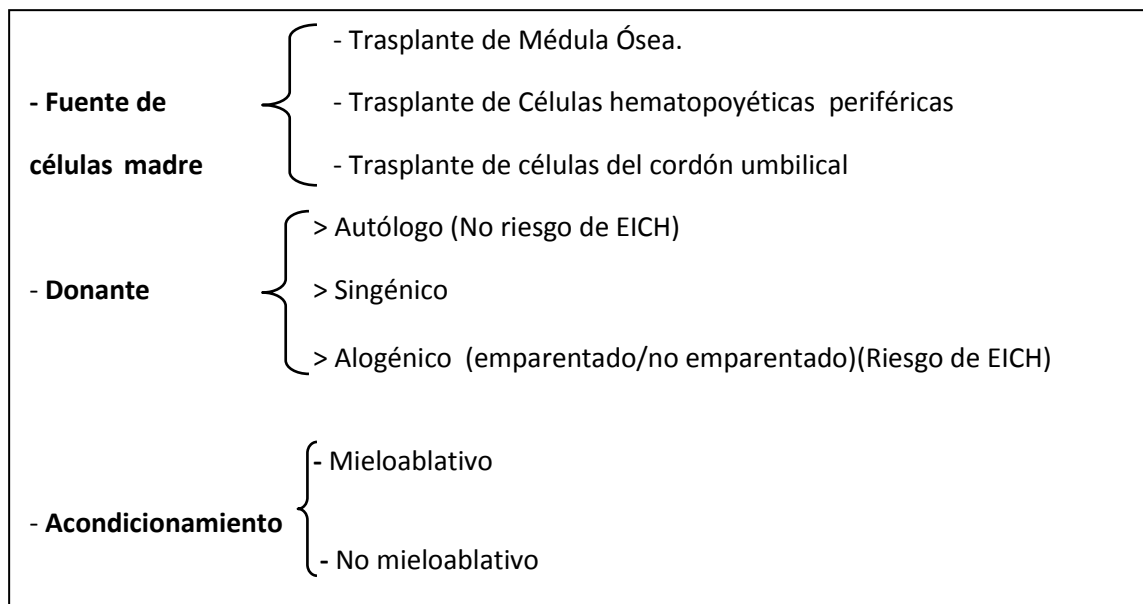


Figura 4 Clasificación de los TPH

- De la fuente anatómica de las células madre (46) (47) (49): que puede ser la propia médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical.
- Del acondicionamiento previo que vaya a recibir el paciente: puede ser un trasplante convencional (mieloablatoivo) que incluye altas dosis de quimioterapia(asociada o no a radioterapia) o ser un trasplante de intensidad reducida (no mieloablatoivo) que implica un acondicionamiento de menor intensidad y menor toxicidad (1).

El trasplante autólogo incluye la ventaja de no necesitar un donante adecuado y evita la complicación de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH ó EIVH, patología que se explicará posteriormente) ya que el donante es el propio paciente (39)(47). Sin embargo presenta la desventaja de la posibilidad de que se transfieran células tumorales en el trasplante y con ello la recidiva (40) (41) (46). Este tipo de trasplante con frecuencia se utiliza para el linfoma de Hodgkin, linfoma No Hodgkin y el mieloma múltiple, así como algunos tumores sólidos (testicular, neoplasias de ovario y de mama) (39)(41). Las indicaciones de uno u otro tipo de trasplante se detallan en la Figura 5.



Actualmente, más del 95% de los trasplantes autólogos en adultos utilizan sólo las células madre de sangre periférica en lugar de las de médula ósea (39). Como resultado de la disminución de la toxicidad relacionada con el trasplante, asociado a una expansión de sus posibles aplicaciones, los pacientes mayores de 50 años representan actualmente el 10 % de los trasplantes alogénicos, frente al 50% de los trasplantes autólogos (39). A día de hoy se consideran como indicaciones para un trasplante alogénico sólo las enfermedades con mal pronóstico (menos del 50% de supervivencia en los siguientes 5 años si se procediese con un tratamiento convencional) debido a la morbilidad y mortalidad del proceso (41).

Para aquellos pacientes que sus condiciones médicas no permiten o contraindican un trasplante autólogo, se debe encontrar un donante adecuado para un trasplante alogénico. El factor clave es la compatibilidad del HLA(40)(41) (45) (48). Esa falta de coincidencia inmunológica puede ser beneficiosa para algunos pacientes, mientras que para otros puede generar secuelas adversas (39). La principal complicación del trasplante alogénico es el EICH (40) (41).

El trasplante alogénico se utiliza para leucemias agudas y crónicas, mielodisplasia y enfermedades no malignas (anemia aplásica, inmunodeficiencia, trastornos metabólicos hereditarios) (39).

La evidencia del funcionamiento de la nueva médula ósea se obtiene entre 14 y 28 días después del trasplante y durante el período de aplasia se debe administrar un soporte hematológico y nutricional, además de antibioticoterapia para mantener correctamente al receptor (40)(49).

Como se ha descrito previamente, las células madre hematopoyéticas también pueden ser recolectadas de sangre de cordón umbilical o de la placenta(39) (41). Los bancos de sangre del cordón umbilical pueden ofrecer donantes para un mayor número de pacientes que requieren injertos pero no tienen acceso a los donantes "convencionales" (39).

La sangre periférica ha sustituido en gran medida a la médula ósea como la fuente preferida de células progenitoras hematopoyéticas (46), frente al TMO tradicional, ya que ha facilitado las opciones para el trasplante autólogo (39)(46) (47). El proceso se ha simplificado especialmente para los pacientes médicamente comprometidos que previamente no se consideraron candidatos a someterse la anestesia general o a la " recolección quirúrgica" del proceso llevado a cabo en la propia médula ósea (39).

Para lograr un número suficiente de células en la circulación periférica se debe lograr la *movilización* de células madre de la médula ósea hacia la periferia (39)(41). Ese proceso de movilización implica administrar, de forma combinada, factores de crecimiento hematopoyético (citocinas capaces de estimular el crecimiento y la maduración de células hematológicas) o una combinación de citotóxicos y factores de crecimiento hematopoyético que estimulan una rápida proliferación de células madre y su liberación en la circulación periférica (39) (41).



Autologous	
Malignancy	Plasma cell myeloma
	Non Hodgkin lymphoma
	Hodgkin lymphoma
	Acute myeloid leukaemia
	Neuroblastoma
	Ewing sarcoma
	Other rare cancers of childhood
Germ-cell tumours	
Non malignant disorders	Autoimmune diseases
Allogeneic	
Malignancy	Acute myeloid leukaemia
	Acute lymphoblastic leukaemia
	Chronic myeloid leukaemia (refractory to tyrosine kinase inhibitors)
	Myelodysplastic syndromes (high risk)
	Myeloproliferative neoplasia (high risk)
	Non Hodgkin lymphoma
	Hodgkin lymphoma
	Plasma cell myeloma
Chronic lymphocytic leukaemia	
Non malignant disorders	
Acquired	Severe aplastic anaemia
	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (not eligible for complement inhibition treatment)
Congenital	Fanconi anaemia and other marrow failure syndromes
	Thalassemia
	Sickle cell disease
	Congenital immunodeficiency syndromes
	Inborn errors of metabolism

Figura 5: Indicaciones de trasplante auto o alogénico (40)

Una encuesta realizada por el Grupo Europeo de Sangre y Médula Ósea (EBMT) entre 1990-2010 que incluyó a 376.000 pacientes trasplantados durante ese período indica que la supervivencia global a 5 años es de aproximadamente el 53%, y a los 10 años el 44% (41).

Durante el 2013, en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca, se registraron un total de 130 trasplantes. La mitad de ellos fue tipo autólogo y los otros 65 alogénicos (27 de ellos emparentados, 26 no emparentados y uno con células del cordón umbilical).

1.1.3.2 El proceso del TPH

Para resumir en qué consiste el proceso del trasplante, podríamos decir que se trata de reemplazar la médula ósea enferma, defectuosa o no “funcionante” de un paciente, por la médula ósea normal, sana y compatible del donante elegido (40).

El proceso se desarrolla en cuatro fases esenciales(40)(47)(48)(49)(50)(51); la primera es la *recogida de células* (bien de la propia médula ósea o periféricas), la segunda implica el *acondicionamiento o preparación del paciente receptor* para el trasplante. El tercer paso lo constituye el propio *trasplante o infusión*, y por último la *recuperación inmunológica* sería el cuarto paso.



En una primera fase se recoge generalmente un volumen total de 500 a 1000-1500 ml (39) (46). Se extrae de múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posteriores; las crestas ilíacas anteriores y el esternón se pueden utilizar como alternativa si el rendimiento de las crestas posteriores es insuficiente (2)(39)(40) (41)(46). Actualmente, la obtención de la médula ósea se puede realizar mientras el donante está bajo anestesia raquídea o general. Posteriormente la médula ósea recogida se filtra y luego se trasplanta al receptor de forma inmediata o es criopreservada para un futuro uso (39). Si se trata de células periféricas, como se ha mencionado anteriormente, se debe lograr previamente la movilización desde la médula ósea de un volumen suficiente. Todo el proceso suele durar una o dos horas (40). El procedimiento tiene una baja morbilidad del donante.

Una vez recogidas las células (periféricas o de médula ósea), se pasa a la fase en la que el paciente permanece en un régimen de acondicionamiento-preparación para el trasplante(40) (47) (48) (49) (50); consiste en la aplicación de altas dosis de quimioterapia para eliminar parte de la carga tumoral, lograr la ablación de la médula ósea del receptor y, en el caso de trasplante alogénico, la inmunosupresión del paciente con el fin de disminuir al mínimo los riesgos de rechazo del injerto (40) (46).El objetivo de esta total mieloablación es permitir que la infusión del inóculo medular del donante pueda alojarse e implantarse en la médula ósea vacía del receptor (50). Este periodo de acondicionamiento dura de dos a siete días (1)(39) (41) (51) (52).

En los últimos 15 años se están utilizando los llamados Regímenes de Intensidad Reducida (RIC) para minimizar la mieloablación(34) (41) (45) (46), lo que ha hecho más factible este tipo de tratamiento en pacientes de edad avanzada (46). Esto permite que actualmente se hable de dos tipos de regímenes de condicionamiento; mieloablativo o estándar, y no mieloablativo o reducido (46).

Pasadas 24-48 horas de haber finalizado el régimen de acondicionamiento y cuando no hay restos de citostáticos en la circulación del paciente receptor se procede al trasplante en sí, la tercera fase. Consiste en la *infusión* de las células madres a través de un catéter venoso central, mediante un proceso similar a una transfusión de sangre (40). Ese día se conoce comúnmente como el DÍA 0 (39). Las células madre del donante alcanzarán las cavidades medulares vacías del receptor, en donde se implantarán, proliferarán, se diferenciarán y madurarán (39) (50).

En un plazo aproximado de 14 a 28 días, la nueva médula ósea empezará entonces a funcionar en el receptor y a proveer células maduras hacia la sangre periférica(40)(49). Es precisamente durante este tiempo cuando el receptor tiene un altísimo riesgo de desarrollar problemas debido principalmente a infecciones y/o sangrados, por lo cual se requiere de un importante soporte de transfusiones sanguíneas, que incluyen concentrado de plaquetas y paquetes de glóbulos rojos, además de una gran variedad de antibióticos, algunos profilácticamente seleccionados, teniéndose en cuenta las probabilidades ya conocidas de infecciones durante cada fase del TPH (40) (46).Durante este periodo crítico, el paciente está en aumento de riesgo de desarrollar una infección bacteriana, viral o fúngica que puede generar una alteración en la respuesta de curación(50). La inmunosupresión de este periodo



conduce a una respuesta comprometida del huésped y puede enmascarar o alterar los primeros signos y síntomas de una infección, también a nivel oral, y hacer más difícil un diagnóstico precoz (46). Además el acceso vascular es un componente crítico del trasplante de células madre hematopoyéticas (39); los pacientes con un catéter venoso central permanente son candidatos de precisar cobertura de antibióticos profilácticos por las probabilidades de que se induzca una bacteriemia. La necesidad de prevención de la endocarditis debe tratarse en cada uno de los pacientes según su condición sistémica y su terapia médica (39).

El proceso de restablecimiento del sistema hematopoyético del paciente por la producción de células sanguíneas se denomina *injerto* (cuarta fase). Una vez que el paciente es capaz de mantener un recuento absoluto de neutrófilos de más de 500 por milímetro cúbico y plaquetas de más de 20.000/mm³ durante más de tres días consecutivos sin transfusiones, el injerto se considera completo (39).

La inmunosupresión, incluyendo defectos tanto en la inmunidad celular como humoral, se desarrolla debido a los efectos del acondicionamiento citotóxico administrado a los pacientes que van a recibir trasplante (39). La inmunocompetencia se establece lentamente durante el primer año tras el éxito del proceso. Una combinación de signos clínicos y la prueba de función de los linfocitos son claves para determinar el nivel de inmunocompetencia del paciente. El tipo de *injerto* de células madre, el *acondicionamiento* y el uso de *agentes anti-rechazo* afectará a la tasa de recuperación de manera significativa (39).

Una vez que los pacientes de trasplante se encuentran en una situación apirética y con recuentos sanguíneos estables, tienen una pérdida de líquidos adecuada y controlan y mantienen una ingesta oral de al menos 50% de línea de base, son candidatos para poder ser dados de alta del hospital (40).

1.1.4 Complicaciones derivadas del tratamiento de la hemopatía maligna

Todas las terapias antineoplásicas implican efectos secundarios que pueden ser a nivel general, local en función de la zona de aplicación del tratamiento... pero todos influyen en células potencialmente en crecimiento, ya sean células tumorales o no (53). Consideraremos de forma independiente las complicaciones sistémicas propias de la hemopatía y su tratamiento (especialmente en lo que se refiere al TPH en sí) de las complicaciones a nivel oral. Las complicaciones aparecen principalmente en el llamado periodo de aplasia a lo largo del proceso del TPH(1).



1.1.4.1 Complicaciones a nivel general

Los efectos secundarios graves se deben principalmente al régimen de acondicionamiento del paciente y comienzan a aparecer a los tres-cinco días después de que se han suministrado los agentes mieloablativos, aunque como hemos visto previamente, un periodo crítico para el desarrollo de complicaciones y especialmente infecciones se desarrolla entre los 14-28 días posteriores (39) (40). El curso exacto y la forma de estos efectos secundarios dependen de los agentes quimioterapéuticos y la dosis, así como en general de la condición médica del paciente antes de la terapia del cáncer y del estado de la enfermedad.

Uno de los principales efectos adversos a nivel general del TPH es la pancitopenia. Es una toxicidad hematológica común que aumenta significativamente el riesgo del paciente de desarrollar una infección neutropénica, una hemorragia trombocitopénica o ambos hasta el tiempo de recuperación de la médula (39) (48).

También son comunes las toxicidades hematológicas agudas. Incluyen desequilibrio de líquidos y electrolitos (54), la mucositis, náuseas o vómitos, diarrea (2) (3)(30) (54), enfermedad veno-oclusiva del hígado y neumonitis intersticial (1) (54). En los últimos años se han realizado significativas mejoras en la gestión de la neutropenia y trombocitopenia y otras posibles complicaciones mortales derivadas de la quimioterapia ablativa(54).

Dentro de las complicaciones generales se debe mencionar debido a su importancia la enfermedad del injerto contra el huésped, el rechazo del injerto, la recurrencia de la enfermedad y las infecciones (1)(3)(40)(46)(47)(49).

- **Las hemorragias:** son debidas a la trombocitopenia severa y transitoria que presentan estos pacientes hasta que se realiza la infusión(1). Cuando se produce una hemorragia en órganos vitales puede causar la muerte, pero el riesgo puede ser disminuido con un soporte transfusional adecuado (40).
- **Las infecciones:** suponen la complicación general más frecuente, importante y delicada, pues son la mayor causa de mortalidad en los pacientes que nos ocupan. Su etiología es multifactorial ya que en su patogenia intervienen numerosas alteraciones en los mecanismos defensivos normales del huésped, como son no solamente la granulocitopenia con alteración de la fagocitosis, sino también alteraciones en las barreras defensivas normales y alteraciones en las inmunidades celular y humoral (40). Dichas alteraciones son ocasionadas bien por la enfermedad de base, por el régimen condicionante utilizado o por la asociación de otra complicación como es la EICH(40). La más delicada de estas infecciones y que genera alta mortalidad es la neumonía intersticial, la mayoría de las veces viral o idiopática (48).

Durante los primeros treinta días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales (44): la neutropenia prolongada y la mucositis secundaria al uso de agentes quimioterapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares. En consecuencia, los gérmenes provenientes de la



piel, cavidad oral y tracto gastrointestinal son los más prevalentes en esta etapa, en la que predominan las infecciones bacterianas y por *Candida sp* (44). El proceso de mucositis se desarrolla posteriormente en el apartado de complicaciones a nivel oral.

- **La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH):** es un síndrome clínico patológico observado en los receptores de TPH alogénico (1)(40)(47). Existe no sólo el riesgo de que el huésped desencadene un ataque inmunológico contra las células del donante que provoque el rechazo del injerto, sino que el mismo injerto puede desencadenar un ataque inmunológico contra el huésped, provocando la llamada enfermedad del injerto contra el huésped (EICH/EIVH) (40) (48).

Para que la EICH no se presente, hay tres requisitos básicos, clásicamente descritos por Billingham (40): primero, una histocompatibilidad genéticamente determinada entre el donante y el receptor. Segundo, la presencia de células inmunocompetentes en el inóculo medular del donante y tercero, una incapacidad del receptor para montar una respuesta inmune y rechazar el injerto. En otros términos, que el receptor se encuentre inmunosuprimido (40).

Clínicamente puede presentarse bajo las formas aguda o crónica(1). La EICH aguda se presenta en cualquier momento durante los primeros 100 días post TPH alogénico. La EICH crónica, por el contrario, se presenta transcurridos 100 días (40). Además la EICH crónica representa un fenómeno específico de inmunohistocompatibilidad, con características de enfermedad autoinmune (55). La EICH aguda presenta una frecuencia del 6-90% entre los receptores de injerto, mientras que la EICH crónica del 20-50% de receptores HLA compatibles entre hermanos, y 60-70% entre los no familiares (55).

- **El rechazo del injerto:** el cual puede presentarse principalmente en pacientes con anemia aplásica severa, problema relacionado con la aplicación de transfusiones de componentes sanguíneos antes de la realización del TPH (40) (47).

- **Las recurrencias de la enfermedad de base:** que están específicamente relacionadas con la leucemia o la enfermedad neoplásica para la cual se realizó el TPH (40).

En la Tabla 4, a continuación, se recogen las complicaciones del TPH en función de la etapa del tratamiento, según las describen Villasis y Mosqueda (44).



Tabla 4: Complicaciones a lo largo del proceso del TPH

PRIMERA ETAPA (0-30 días)	Durante los primeros 30 días que siguen al trasplante los procesos infecciosos están en relación con dos factores principales: 1. La neutropenia prolongada. 2. Las mucositis secundarias al uso de agentes quimioterapéuticos utilizados y a la necesidad frecuente de accesos vasculares.
SEGUNDA ETAPA (30-100 días)	El segundo periodo se caracteriza por el deterioro de la inmunidad celular. Este deterioro inmune es observado tanto en receptores de trasplante autólogo como en alogénico. De manera característica en esta etapa las infecciones bacterianas son menos comunes y citomegalovirus (CMV), <i>Pneumocystis jirovecii</i> y <i>Aspergillus spse</i> constituyen como los principales patógenos.
TERCERA ETAPA (>100 días)	Esta última etapa se caracteriza por el deterioro persistente de la inmunidad celular y humoral, así como la alteración en el funcionamiento del sistema retículo endotelial. Este deterioro es más grave en receptores de trasplante alogénico y condiciona un riesgo elevado de infecciones como CMV, varicela zoster, virus Epstein-Barr, virus respiratorios y organismos encapsulados (<i>S. pneumoniae</i> y <i>Haemophilus influenzae</i>), entre los más frecuentes.

1.1.4.2 Complicaciones a nivel oral

Aunque son las complicaciones generales descritas en el apartado anterior las que resultan de mayor interés para los médicos, los pacientes de TPH se preocupan a menudo por otros efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, diarrea y llagas o úlceras en la boca (56) (57) (58).

Las náuseas y vómitos han disminuido gracias a los anti-eméticos; la mucositis oral, sin embargo, sigue siendo una complicación grave y frecuente del TPH y causa una importante morbilidad y sufrimiento en los pacientes(22) (51) (54) (57) (58) (59).

- **MUCOSITIS:** es la complicación oral más frecuente que se observa en los pacientes oncológicos(17)(23) (27) (29) (33) (48) (60) (61) (62)(63) (64) (65)y consiste en la inflamación de los tejidos mucosos (43) (65)(66) (67). Tanto la radioterapia como los agentes quimioterapéuticos tienen efecto directo sobre las células progenitoras de la mucosa por la alta capacidad mitótica del epitelio oral (51), y puede conducir a la pérdida de la integridad de ésta(30). Se asocia más a tumores hematológicos que a tumores sólidos debido a las altas dosis de quimioterapia utilizados en los primeros (53) (64)(68). El grado de severidad puede variar desde el eritema leve al grave. Además, la mucositis puede causar dolor intenso que interfiere con la alimentación y afecta significativamente la calidad de vida del paciente (61) (69) (70) y conduce con



frecuencia a la necesidad de analgésicos opioides(39) (60) (65).Pero la mucositis no es la única consecuencia oral del tratamiento, también puede aparecer dolor, pérdida de función, sangrado, infecciones víricas y/o fúngicas, xerostomía...(27) (29) (32) (33) (61) (68) (71) (72) (73).

- **CONSECUENCIAS DEL EICH:** las complicaciones orales del TPH incluyen las del EICH(39); se produce un eritema mucoso, se atrofia la superficie de la lengua, se producen cambios liquenoides de la mucosa bucal y hay una mayor incidencia de cáncer oral en forma de carcinoma de células escamosas (39).

- **DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES:** debido a la toxicidad directa del agente de acondicionamiento y de la medicación anticolinérgica. Las manifestaciones clínicas pueden incluir la parotiditis y una marcada xerostomía (5) (17)(29) (39)(62)(74) (75). Entre los citostáticos que provocan una mayor xerostomía destacan el retinol y 5-fluorouracil(76). Esta hiposalivación y/o xerostomía puede persistir durante meses después del trasplante (Fig.6). Se estima que un flujo salival normal no estimulado es de 0,3ml/min (1,5l/día)(74)(77) (78) (79) (80) y se considera hiposalivación objetiva cuando es inferior a 0,1ml/min (75) (74) (77) (78) (79) (81).La recuperación completa de la función de la glándula salival estima un periodo de 2-5 meses en pacientes que recibieron sólo quimioterapia (evitando la irradiación de las glándulas parótidas) (39). Pacientes que han recibido dosis significativas de radiación en sus glándulas salivales puede experimentar persistencia crónica de hipofunción de la glándula salival(23) (27) (29) (39) (80). Por consiguiente, estos pacientes son más susceptibles a la caries dental, a las infecciones, a la alteración de la sensación de sabor y con frecuencia tienen una menor palatabilidad de una dieta normal (17)(29) (39)(74)(78) (79), porque la saliva es esencial para la protección de tejidos blandos, lubrica y limpia la cavidad oral y posee propiedades antibacterianas, antifúngicas y antiviales, además de taponar el pH y ayudar a la masticación, deglución y digestión (78) (79).

- **ALTERACIONES EN EL COLOR DE LA MUCOSA:** se pueden asociara un aumento de la blancura o eritema, de la atrofia, de la vascularización y de la ulceración durante las primeras cinco semanas post-trasplante (39). Las localizaciones intraorales más notables incluyen la parte ventral de la lengua, la mucosa bucal y labial y los márgenes gingivales(34) (39) (82). Los posibles factores etiológicos de dichos efectos son los propios citostáticos, la reducción del flujo salival, algún traumatismo local, infecciones orales, la inmunosupresión... (39). El cisplatino, etoposido y el 5-FU son algunos citostáticos que provocan disgeusia (83).

- **LA ALTERACIÓN DEL GUSTO O DISGEUSIA:** Supone una alteración del gusto debido a la lesión de las papilas y de los receptores gustativos (13) (17) (84). Está asociada a la neurotoxicidad directa de las células gustativas, a la xerostomía y a la posible infección.

- **INFECCIONES:** principalmente micosis tipo *Cándida albicans*(Fig.7 y 8) aunque también se pueden dar infecciones víricas y bacterianas(5) (29) (33) (44) (84) (85) (86) (87).Lo más común son las micosis superficiales agudas (pseudomembranosa y



eritematosa (88). Hay que tener en cuenta que la cavidad oral es un reservorio de microorganismos y en el paciente trasplantado puede aumentar la probabilidad de infección sistémica debido a la preexistencia de infección oral(32)(51) (58).



Figura 6: Paciente que refiere xerostomía.

Como se ha comentado anteriormente, la mucositis es considerada la complicación oral más notable e importante del tratamiento antineoplásico utilizado para el TPH, por lo que requiere una mención especial.

La mucositis se define como la inflamación de la mucosa, en este caso en concreto de la mucosa oral (estomatitis) (5)(13)(27)(64)(89). Suele manifestarse como una o varias úlceras rojas y ardientes (lesión principal), rodeadas o cubiertas por una pseudomembrana que pueden infectarse y agravarse (13)(27)(90). Es común a nivel oral y gastrointestinal (13) (30) (90), pero especialmente a nivel orofaríngeo(34) (60). Afecta principalmente a los pacientes sometidos a quimioterapia mieloablativa agresiva asociada o no con radioterapia, procedimientos que se utilizan en regímenes de acondicionamiento (52) (64) (91). En concreto, la mucositis oral ulcerativa ocurre en aproximadamente 75% de los pacientes que reciben tratamiento mieloablativo asociado a trasplante de médula ósea (54) (61). La mucositis oral representa un factor de riesgo significativo para las infecciones sistémicas, particularmente en el estado de neutropenia en el que se encuentra un paciente oncohematológico (5) (23) (64) (71) (73) (92). Esta situación simultánea de mucositis y neutropenia aumenta tan considerablemente el riesgo de infección sistémica que el resultado puede ser fatal (53) (70) (73) (93). Se estima que entre un 20% y un 50% de las septicemias en pacientes inmunodeprimidos se origina en la boca (29)(71)(73)(94).

Esta inflamación de la mucosa oral es el resultado de dos procesos: la toxicidad directa sobre la mucosa por parte de la radiación y/o los citostáticos(95) y la mielosupresión que implica el tratamiento oncológico en los pacientes (27)(30)(70)(90). Los citostáticos que producen con mayor frecuencia mucositis son: metotrexato, busulfan, docetaxel, vinblastina, bleomicina, 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, procarbazona, vincristina, asparaginasa...entre otros(23)(58)(63)(64)(76)(83)(96). La lesión ulcerosa consiste en un defecto o ruptura en la



continuidad del componente epitelial de la mucosa, de manera que se aprecia una depresión (97).

Clínicamente la mucositis se inicia asintomática, seguida por la presencia de eritema, ardor, dolor y un aumento de la sensibilidad a los alimentos calientes y picantes(26)(27) (89). Cuando surge el eritema y éste progresa a la descamación provoca la aparición de una lesión ulcerosa, que en ocasiones, se acompaña de disfagia. Como consecuencia provoca la reducción de la ingestión oral con una serie de consecuencias clínicas que afectan a la calidad de vida de los pacientes (43) (52) (61) (90).

Respecto a la clasificación clínica de la mucositis hay dos subtipos principales; *eritematosa* y *ulcerativa*(96) (26). Ambas son más comunes en epitelio no queratinizado. En el caso concreto de la *mucositis ulcerosa*, los pacientes que cursan con este subtipo clínico muestran hasta tres veces más probabilidades de desarrollar estreptococo alfa hemolítico (39). Esta complicación infecciosa, aunque rara vez es fatal, puede dar lugar a una mayor necesidad de tratamiento con antibióticos, narcóticos, a la vez que provocar estancias hospitalarias más prolongadas, hacer necesaria la modificación en las pautas de tratamiento quimioterápico y por lo tanto incrementar los costes (39) (60)(61)(90). En pacientes mielodeprimidos la mucositis ulcerosa puede convertirse en una puerta de entrada para una bacteriemia sistémica(27)(76).

La mucositis es una patología muy frecuente y las úlceras, infectadas o no, pueden llegar a ser muy dolorosas (34) (60) (61) (69) (70). El dolor que puede provocar se acompaña frecuentemente de la incapacidad de comer, tragar, beber y hablar(26) (65) (82)requiriendo en ocasiones, como ya se ha mencionado, el uso de narcóticos y nutrición suplementaria (30) (34)(54) (61)(65) (90) (98) (99) . Es un dolor somático y superficial (100).

Se la considera una complicación aguda ya que aparece entre los 5 y 7 días de la fase de infusión(4) (13) (23) (27) (30) (34)(39) (53) (58) (61). Las complicaciones más frecuentes de la mucositis son las infecciones secundarias de las lesiones ulcerosas por *Cándida albicans*(5)(65) (87)y los traumatismos leves que pueden eliminar la membrana superficial causando sangrado y mayor ulceración (27) (30) (34). Pero si el proceso de la mucositis no se complica, generalmente se resuelve espontáneamente a los 15 a 22 días después del trasplante (4) (23)(30) (39) (53). Existe una correlación directa entre el recuento de neutrófilos del paciente y el curso de la mucositis. Por lo tanto, el éxito del injerto mejorará la salud oral y la comodidad (39).

Desde un punto de vista patogénico la mucositis comienza con un eritema que evoluciona a úlcera superficial, causada por la reducción de la capa basal del epitelio, con la subsiguiente denudación (27) (64). La respuesta de curación a esta lesión comprende un infiltrado celular inflamatorio, un exudado intersticial y fibrina, que se traducen en una pseudomembrana, análoga a una escara en una lesión cutánea superficial. Esta membrana se aprecia blanca u opaca cuando se hidrata por la saliva y puede aparecer de color amarillento o verdoso debido a la infección superficial, en particular si no son profundas (27) (53). De hecho, es fácilmente confundida con candidiasis.





Figura 8: Candidiasis lingual lateral.



Figura 7: Candidiasis sublingual.

El proceso patológico de la mucositis se desarrolla a lo largo de cinco fases (70)(101)(102) (103) (104). Podríamos resumir que en la primera semana surge un eritema en la mucosa oral consecuencia de un daño tisular (90). Posteriormente esa mucosa sufre una descamación y una maduración de las células del epitelio oral, provocando una coloración más blanquecina.

Cuando continúa el tratamiento, las células superficiales no son reemplazadas. La dilatación vascular y el edema submucoso conducen a un ulterior debilitamiento y la mucosa se ulcera con más facilidad (34) (105) (106). El proceso en sí es más complejo, desde el inicio del daño tisular hasta la curación, como se detalla a continuación; (11) (27) (28)(34) (53) (58) (64)(70)(90)(91)(91)(101)(102)(103)(102).

1. *Iniciación del daño tisular*; bien por la radiación directa en radioterapia o por la toxicidad de los fármacos quimioterápicos.
2. *Fase inflamatoria/vascular*; tras administrar la quimioterapia se liberan citoquinas desde el epitelio ante la lesión tisular; en concreto, la interleukina-1 (IL-1) y el factor alpha (α) de necrosis tumoral. En caso de la radioterapia, el daño tisular provocado por la radiación provoca la muerte de células del epitelio basal y es éste hecho el que desencadenará la reacción inflamatoria. La interleukina-1 incita una respuesta inflamatoria, aumentando la vascularidad epitelial con un consecuente aumento de las concentraciones locales de agente citotóxico. El factor α es capaz de causar daño tisular y puede ser un elemento acelerador e iniciador en el proceso de mucositis. La respuesta inflamatoria/vascular no es probablemente tan específica a ciertos citostáticos como sí lo es la fase epitelial.



3. *Ulceración e inflamación*; se conoce también como fase epiletial. Comienza a los 4-5 días tras la administración de agente citotóxico. El marcado eritema observado en muchos pacientes es una combinación de una vascularidad aumentada y una reducción del grosor del epitelio. La ulceración se exagera por el trauma funcional y se amplifica por una producción local de citoquinas. Ésta es la etapa más sintomática y compleja por la notable cantidad de factores intrínsecos y extrínsecos que intervienen.
4. *Dolor*; provocado por la ulceración. Es el momento en el que la mucositis tiene mayor repercusión en la calidad de vida del paciente. Cuando se observa la ulceración, normalmente una semana tras la administración de la quimioterapia, es cuando se aprecia la neutropenia; la severidad de la misma es mayor, casi siempre, a los 14 días de iniciar la quimioterapia. La colonización bacteriana de la úlcera mucosa es un hallazgo común que puede llevar a una infección.
5. *Curación*; consiste en la renovación de la proliferación y diferenciación epitelial, normalización de los recuentos periféricos de los leucocitos y restablecimiento de la flora microbiana local.



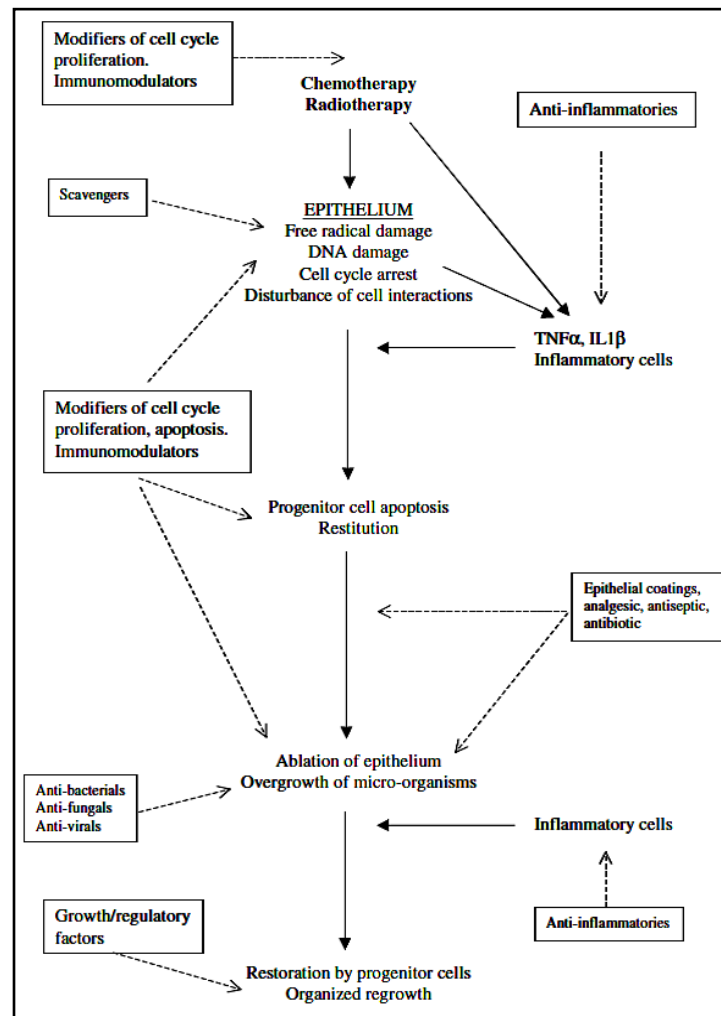


Figura 9: Fases de la mucositis oral.

De forma más esquemática, el proceso de desarrollo de la mucositis aparece reflejado en la Figura 9, según Duncan y Grant(34)

A partir de 2002 se empezó a considerar que la mucositis no solo es un problema epitelial al observarse la implicación de lesiones vasculares y una inhibición de la agregación plaquetaria, lo que sugiere la posible implicación a su vez del endotelio vascular y de las plaquetas en su patogénesis(70) (107). El aumento de la evidencia experimental directa e indirecta apoya la idea de que prácticamente todas las células y los tejidos de la mucosa oral, incluyendo la matriz extracelular, contribuyen en la aparición de la *lesión barrera*. La secuencia de cambios en las células y en los tejidos implica, además, que nada se produce dentro de la mucosa como un hecho biológicamente aislado. Más bien, las interacciones entre los diversos componentes de la mucosa, incluyendo aquellos influenciados por el medio oral, conducen de forma colectiva a la inflamación de la misma(70).



Las cifras en cuanto a la incidencia dependen de si el tratamiento se basa únicamente en quimioterapia o si se asocia a radioterapia en cabeza y cuello (única zona anatómica para causar repercusión oral). La incidencia de la mucositis oscila entre un 12% y un 40% para pacientes que recibieron quimioterapia, el 60-100% para pacientes que recibieron radioterapia (5)(27) (30) (58)(66) (96) y en pacientes de TPH puede llegar al 75%, dependiendo del régimen de acondicionamiento y del uso o no de metotrexato para prevenir el EICH (30) (61) (66) (108). Algunos autores defienden cifras de hasta en el 90-100% de los pacientes bajo tratamiento con TPH (58) (90) (109).

Se han desarrollado distintas escalas y métodos para cuantificar y medir tanto la aparición de mucositis como la presencia y grado de dolor asociado a ésta. De todos los sistemas considerados válidos, el sistema de la OMS y del NCI son los más utilizados (13) (23) (26) (27)(29)(66)(92)(96)(110) (Ver Tabla 5).

En ocasiones, la afectación a nivel oral tiene una estrecha relación con las consecuencias a nivel general (22) (34); la pérdida de peso puede deberse a una disminución de la ingesta de alimentos, que a su vez puede ser consecuente con una falta de deseo por la comida (inducida por náuseas), por la alteración del gusto ya comentada, por el dolor de la orofaringe, por la mucositis en sí (asociada o no a dolor), por la disfagia debida al cáncer o al tratamiento, por la hiposalivación y/o la disminución del interés por los alimentos asociada a la depresión. Puede ser difícil para los pacientes volver a comer cuando se sufre de náuseas y sequedad de boca, disgeusia y/o disfagia después haber sido sometido a un tratamiento contra el cáncer (22) (34).

1.1.5 Manejo del paciente oncohematológico en la clínica dental

La Asociación Multinacional del Soporte del Tratamiento del Cáncer (www.MASCC.org) es una organización dedicada a aliviar el sufrimiento de los pacientes con cáncer y a tratar de encontrar soluciones a los problemas más difíciles que requieren de atención y de apoyo (53)(56) (57) (69) (70) (103) (111). En 1998, dentro de la MASCC se gestó un Grupo de Estudio de la Mucositis (MSG) con el objetivo de la creación de directrices de gestión para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral y gastrointestinal (53)(57)(69)(70)(93). En 2004 se editó la primera guía para el manejo de la mucositis a través de un suplemento de la revista Journal of Cancer (111).

Además del MASCC y del MSG existen otras sociedades y asociaciones con un interés mayoritario en desarrollaren la práctica clínica de una guía/s, no solo para el manejo de la mucositis, sino también para poder ofrecer la atención bucodental que estos pacientes requieren y fomentar la educación en salud oral entre los propios pacientes, sus familiares y los profesionales sanitarios implicados (56). Entre estas asociaciones están la ISOO o Sociedad



Internacional de Oncología Oral, el Grupo de Estudio de Educación del Paciente y del Profesional y el Basic Oral Care Group, que es uno de los 8 subcomités del MSG y que compromete a un grupo de 3 profesionales; dentista, odontopediatra y enfermera.

Se considera que la falta de información sobre la importancia y la necesidad de atención oral durante el tratamiento antitumoral es el principal obstáculo para la puesta en práctica de un protocolo de cuidado oral sistemático, que incluya la prevención y tratamiento de la mucositis (56).

Tabla 5: Clasificación de los grados de mucositis. Tomado de referencia(71)

Grado	0	1	2	3	4
Escala					
OMS*	No mucositis	Eritema generalizado. Mucosa enrojecida. No dolor Voz normal.	Eritema. Úlceras poco extensas. Dolor ligero. Se mantiene la deglución de sólidos.	Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Dolor. Se mantiene la deglución de líquidos. Dificultad para hablar.	Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infecciones. No hay saliva. Imposible deglutir. Soporte enteral o parenteral. Dolor muy extenso.
NCI ** QT	Ninguno	No dolor, úlceras, eritema o dolor leve en ausencia de lesiones	Dolor, eritema, edema o úlceras. Puede comer y tragar	Dolor, eritema, edema o úlcera. Requiere hidratación intravenosa	Ulceración severa; requiere nutrición enteral o parenteral. Intubación profiláctica
NCI ** RT	Ninguno	Eritema mucoso	Lesiones pseudo-membranosas irregulares, de 1.5cm y no continuas	Lesiones pseudo-membranosas confluyentes, mayores de 1.5cm	Necrosis o ulceraciones profundas, puede incluir sangrado no inducido por traumas menores o abrasiones
*OMS: Organización Mundial de la Salud. ** NCI: Instituto Nacional del Cáncer QT: quimioterapia RT: radioterapia					



1.1.5.1 Consideraciones odontológicas en el paciente oncohematológico

El papel tanto del odontólogo/a como del higienista dental es muy importante en la prevención y en el tratamiento de las principales complicaciones orales derivadas del proceso antineoplásico (33). Estos profesionales deben proponer unas pautas de actuación accesibles a los pacientes en general y la aplicación de algún tipo de protocolo para el manejo oncológico tanto antes, durante como después del tratamiento con quimioterapia y/o TPH. Estas pautas/protocolos suponen uno de los factores claves en el éxito de la prevención/paliación de las posibles complicaciones bucodentales (33) (66) (112).

Una atención odontológica previa, destinada a instaurar o mantener una buena salud oral, a la prevención y/o eliminación de infecciones orales y a evitar hemorragias en la cavidad oral, antes de que los pacientes entren en una situación de neutropenia, es esencial para reducir los procesos patológicos orales que durante la fase activa de tratamiento oncológico pueden ser complicados de resolver (34) (59)(102) (113) (114). Además, una vez finalizado el tratamiento del TPH y dada el “alta” hospitalaria, determinados tratamientos odontológicos, en especial los cruentos, deben posponerse entre 6 -12 meses, siendo coordinados siempre entre el odontólogo y el oncólogo o el hematólogo responsable de cada paciente (29)(102)(110).

Como hemos mencionado anteriormente, una boca limpia y sana previene o minimiza el impacto de las posibles complicaciones bucodentales derivadas del TPH que pueden poner en peligro el éxito del trasplante (23) (29) (34) (53) (68) (85) (96) (102) (102) (91) (112) (114). Por lo tanto y como línea de partida, es imprescindible también lograr una situación de “comodidad” oral eliminando factores traumáticos o irritantes (ortodoncias, prótesis dentales mal ajustadas...) (29) (51).

Es preciso considerar que, en general, los pacientes hematológicos requerirán un mayor seguimiento odontológico por posible traumatismo intraoral y un control del potencial hemorrágico(102); si el recuento de plaquetas es menor de 50.000 / mm³ y el recuento de células de blancas inferior a 2.000 / mm³ existe un importante riesgo de hemorragia(39)(51). Si en algún momento el recuento de plaquetas llegan a menos de 20.000 / mm³ o el recuento absoluto de neutrófilos es menos de 500/mm³, el paciente debe interrumpir el cepillado dental y uso de hilo dental (23)(29)(102). Puede utilizar entonces gasas, torundas de algodón o una esponja suave humedecidos con clorhexidina o bicarbonato de sodio para reducir la acumulación de placa, y por lo tanto reducir el riesgo de desarrollar septicemia. Cada paciente debe ser evaluado para determinar un régimen de cuidado oral aceptable que se utilizará fielmente a lo largo del período de neutropenia(39).

Hay que tener en cuenta que se nos pueden dar tres situaciones posibles cuando un paciente oncohematológico acude a consulta dental; la primera es que el paciente acude antes de iniciar el tratamiento antineoplásico, que sería lo adecuado y lo que se pauta desde el propio Servicio de Oncología y de Hematología del Hospital Clínico de Salamanca (23) (33) (45). La segunda es que acuda cuando ha realizado una serie de sesiones de quimioterapia y va a



llevarse a cabo posteriormente y a corto plazo el TPH; y por último que acuda tras haber finalizado todo el tratamiento y haya recibido el alta hospitalaria.

Si acude **previamente** al tratamiento antineoplásico, debemos proceder al siguiente protocolo de actuación odontológica (15)(23)(33)(51)(59)(113)(115)(116):

- Historia clínica minuciosa.
- Examen intraoral. Determinar el estado bucal del paciente(17):
 - Mal estado bucodental: higiene pobre, más de 20 caries, enfermedad periodontal grave.
 - Estado bucodental regular: Enfermedad periodontal, pero no grave, menos de 20 caries, higiene regular (Fig.10).
 - Buen estado bucodental: no enfermedad periodontal, caries casi ausentes, buena higiene oral.
- Pruebas complementarias necesarias (radiografías, sialometría...)
- Instrucciones de higiene oral personalizadas.
- Pautar recomendaciones dietéticas.
- Eliminar prótesis traumáticas, aparatos de ortodoncia...
- Determinar los tratamientos odontológicos necesarios: plan de tratamiento y prioridad de dichos tratamientos.



Figura 10: Estado bucodental clasificado como regular.

Se considera que son prioritarios los siguientes tratamientos (4) (11) (17) (23) (24) (25) (29)(33)(51)(110)(116);

- ✓ Solucionar procesos infecciosos activos o crónicos.
- ✓ Extracción de dientes irreparables; al menos con dos semanas de antelación. Si se trata de cirugías “mayores” como cordales incluidos, al menos hay que disponer de 4 a 6semanas previas a iniciarse el tratamiento antineoplásico.



- ✓ Tratamiento periodontal básico.
- ✓ Endodoncia de dientes restaurables que lo precisen (al menos una semana antes).
- ✓ Obturación de dientes con caries o remplazo de obturaciones defectuosas, priorizando aquellas que puedan provocar pulpitis irreversibles (Fig.11).

1.1.5.2 Manejo de las principales complicaciones orales derivadas del TPH

En el paciente que acude a consulta habiendo **iniciado** ya sesiones de quimioterapia pero previamente al TPH, la herramienta clave en este punto es el “momento” de tratamiento y el estado de salud general del paciente, principalmente su hemograma (110). La actuación odontológica dependerá en parte de las recomendaciones del especialista (oncólogo o hematólogo) encargado del tratamiento antineoplásico y de la intercomunicación con éste.

Valoraremos si su estado de salud general es apto y su analítica más reciente se encuentra dentro de los rangos de actuación para los tratamientos odontológicos necesarios. Podremos actuar siguiendo el protocolo descrito en el apartado anterior, salvo algunas consideraciones(17)(23) (24) (33) (37)(59) (110)(116):

- Se deben evitar endodoncias salvo en casos de urgencia. En tal caso se realizarán siempre con cobertura y bajo tratamiento antibiótico (si el recuento de granulocitos es inferior a 2000/mm³).
- Si durante las sesiones de quimioterapia o una vez iniciado el proceso del TPH surgiera necesidad de urgencia de extracción dental, debe realizarse en medio hospitalario (29). Si además, las plaquetas son inferiores a 50.000-80.000/mm³ debe practicarse previamente una trasfusión y realizar el tratamiento dental en un campo estéril (23).
- Hay que evaluar el estado hematológico del paciente antes de realizar ningún tratamiento dental que pueda implicar sangrado y riesgo de infección (51).

Una vez iniciado el tratamiento serán la prevención y el tratamiento de los efectos secundarios, consecuencia del TPH, el centro de la atención odontológica, ya que no se podrán realizar determinados tratamientos clínicos. Sólo se podrán llevar a cabo los tratamientos dentales de urgencia (32). Dicha atención se centrará principalmente en el manejo de la mucositis oral, ya que es uno de los mayores desafíos durante el período de aplasia debido al riesgo de sepsis, relacionada con la rotura de la barrera de la mucosa y el grado de supresión de la médula (66).

Los fundamentos del apoyo y atención al paciente oncológico desde un punto de vista odontológico se basan en *tres pilares*; un cuidado oral básico, unos protocolos de higiene oral y



para la educación del paciente y, por último los cuidados paliativos necesarios incluyendo el tratamiento de la mucositis y del dolor que ésta provoca (5)(23) (34) (51) (53) (58) (66)(67)(68)(74) (103) (112) (113) (117).

- **Cuidado oral básico:** para prevenir infecciones y reducir el impacto del tratamiento oncológico sobre la cavidad oral. Incluiría el cepillado dental, uso de seda, enjuagues (agua salada, bicarbonato, clorhexidina...), etc.
- **Protocolos de higiene oral y educación al paciente sobre el tema:** enfoques sistemáticos utilizados por los odontólogos para promover y llevar a cabo los cuidados básicos orales, independiente de los agentes químicos utilizados. Servirían para prevenir y tratar la mucositis. Pero deben de ser unos protocolos fáciles y factibles para ser realizados por parte de los pacientes. Además deben incluir una educación integral sobre higiene bucodental (Fig.12).
- **Cuidados paliativos y manejo del dolor;** se recomienda analgésicos tópicos en gel, analgésicos sistémicos, terapia con parches de morfina controlada por el propio paciente, especialmente en casos de TPH...Todas estas posibles medidas se desarrollarán más adelante.



Figura 12: Visión de un caso que requiere educación y mejora de la higiene bucodental.



Figura 11: Diente que requiere tratamiento odontológico.

Es necesario destacar que, a día de hoy, no existe un único protocolo que reúna una serie de medidas profilácticas estandarizadas y usadas globalmente para prevención o tratamiento de la mucositis y del resto de manifestaciones orales. Tampoco ningún principio activo exclusivo utilizado como colutorio o gel ha demostrado superioridad frente al resto (54) (58) (96) (102) (112). Pero diversos autores coinciden en que determinadas pautas básicas son claves y comunes a todos los posibles protocolos.

En este sentido, hay coincidencia en destacar las siguientes pautas:

- Utilizar un cepillo de dientes suave o ultrasuave y realizar un cepillado cuidadoso(23)(26)(51) (53)(58) (66)(85)(96)(112)siempre que el recuento plaquetario sea el adecuado (23) (29) (39).
- Pautar analgésicos tópicos o sistémicos para el dolor (30) (34) (39) (53) (66) (70) (91) (99) (111).



- Eliminar factores de riesgo o factores irritantes; alcohol, tabaco, alimentos ácidos o picante, salados o muy secos.... (30)(33)(81)(96)(118). Éstas y otras recomendaciones dietéticas se recogen en la Figura 13.
- Hidratar permanente los labios y la mucosa oral(29)(33)(77)(96). Implica beber agua con frecuencia, o al menos enjuagarse con ella.
- Evitar irritantes locales (físicos, químicos o térmicos)incluyendo la retirada de prótesis removibles mal ajustadas (23) (96).
- Usar colutorios sin alcohol: gluconato de clorhexidina al 0,12%(17)(23)(24) (29)(59)(86) (89) (91)(92)(96)(112) (119) (120) (121); benzidamida por su efecto citoprotector, antiinflamatorio, analgésico y antimicrobiano(26)(29)(33)(96)(91) (111) (112)(120); agua con bicarbonato(23)(29)(30)(33) (43) (51) (96); soluciones salinas (17) (29) (30) (33)(43)(96) (121); protectores de la mucosa como el sucralfato (17) (26) (29) (33) (34)(91)(96) (102) (103) (122) (123), povidona yodada(120)(124)(125).

En la Figura 13 se recogen unas pautas mediante la aplicación combinada de distintas propuestas para el tratamiento sintomático de la mucositis (30). Existen otras recomendaciones, no tan estandarizadas, planteadas por diversos estudios previos, especialmente para el manejo de la mucositis, pero también para el resto de complicaciones.

- Uso de crioterapia (34)(53)(66)(91)(92)(96)(102)(103)(111)(126)unos 30 minutos al día para aliviar el dolor provocado por la mucositis. También sirve de manera preventiva para el dolor(26)(124)(126)(127).
- Uso de palifermina de manera preventiva (53)(58)(60)(66)(90)(92)(109)(111)(128)con dosis de 40-60 mg / kg / día durante 3 días que se pueden prolongar otros 3 días tras el TPH(66)(90)(128).
- Suplementos multivitamínicos de manera preventiva para evitar la mucositis (34)(61).
- No se recomienda la CLX para prevenir la mucositis ya que no resulta efectivo (30)(66)(102).
- Terapia láser de bajo nivel (LLLT) para reducir incidencia de la mucositis oral y su dolor asociado, en pacientes que van a recibir altas dosis de quimioterapia o quimiorradioterapia antes del TPH (34) (58)(66)(91)(92)(129).
- Anestésicos tópicos para el dolor, fundamentalmente lidocaína (17) (23) (29) (33) (58) (89) (102).
- Suplementos de zinc (100mg de sulfato de Zn una vez al día) para paliar la disgeusia (15)(33).
- Aplicación de gel de flúor para evitar riesgo de caries por la reducción del flujo salival (33)(74)(81).
- Estimulantes de saliva; gotitas de limón, pilocarpina 5-10mg cada 12h, mascar chicles sin azúcar, chupar caramelos ácidos sin azúcar, pastillas efervescentes de vitamina C, tomar tónica muy fría...para paliar los síntomas de la xerostomía... (24) (33) (34) (77) (74)(80)(81)(91)(96)(130).
- Nistatina como tratamiento, no de forma preventiva, de la candidiasis, a dosis de 250-500.000 UI/6h (17)(29)(30)(92).



- Soluciones de agua oxigenada diluida para la remoción mecánica de la costra, en bocas con gran cantidad de detritus (17)(96).
- Sustitutos artificiales de saliva, sialogogos... (74)(75)(77)(80)(81).
- Fórmulas magistrales (23)(96)(Anexo II).
- Geles o colutorios de ácido hialurónico o PVP para reducir el dolor de las lesiones orales (33)(56)(60)(96)(112)(116)(117)(131).
- Remedios caseros: miel, aloe vera, manzanilla....(26).

En cuanto a los pacientes con rehabilitaciones protésicas removibles, si no van a retirar las prótesis dentales de manera continua durante el tratamiento quimioterápico, se recomienda limpiarlas y cepillarlas cada día, además de desinfectarlas cada noche sumergiéndolas en una solución de hipoclorito al 1% o de povidona yodada (96).

Con respecto a la alimentación, se tiene constancia que la desnutrición es frecuente en pacientes con cáncer y afecta negativamente a la enfermedad(5)(22)(98)(132)(133). Como se ha mencionado, en apartados anteriores, puede deberse a falta de interés por la comida, dolor al tragar, la mucositis...(5)(22). Dicha desnutrición puede ser causa de un aumento sustancial de la morbilidad, debido tanto a la propia enfermedad como al mayor estrés metabólico que implica el tratamiento. Suele ser una desnutrición calórica y proteica. Es importante realizar una valoración del estado nutricional del paciente y calcular sus requerimientos nutricionales (133). Durante la estancia hospitalaria se encargará de su adecuada alimentación (tanto por vía oral como parenteral) el propio centro hospitalario. Posteriormente se deben proporcionar una serie de recomendaciones diarias para llevar a cabo en el hogar. Dado que el paciente no recibe el alta si padece desnutrición, los consejos nutricionales post-tratamiento van más encaminados a reducir las molestias/dolor que puede ir asociado a la masticación, deglución, a la alteración del sabor de los alimentos.... (22). En la Figura 15 se recogen algunos consejos dietéticos propuestos en estudios relacionados (30) (62).

Grado	0	I	II	III	IV
Frecuencia de las curas	Después de las comidas	6h	4h	2h	2h
Enjuagues	CHX, Agua	CHX/Agua/ Solución de bicarbonato	CHX/Agua/ Solución de bicarbonato	CHX/Solución de bicarbonato/ Antifúngicos	CHX/Solución de bicarbonato/ Antifúngicos
Lubricar labios	Cada 8h	Cada 6h	Cada 4h	Cada 2h	Cada hora

La solución de bicarbonato 1,4g en 100ml de agua (destilada).
Como antifúngico; enjuagues de Nistatina; 4min en boca y tragarlo.

Figura 13: Ejemplo de pauta de tratamiento de la mucositis.





Figura 14: Estado bucodental de uno de los pacientes de la muestra que requiere tratamiento odontológico.

- Cocer los alimentos hasta que estén blandos.
- Cortar la comida en trocitos pequeños.
- Mezclar la comida con salsas para que esté menos seca.
- Utilizar pajitas para beber
- Inclinar la cabeza hacia atrás para favorecer la deglución.
- Utilizar anestésicos tópicos antes de las comidas siempre que no sea necesario masticar.
- Chupar de vez en cuando trocitos de hielo.
- Evitar fumar y beber alcohol.

Figura 15: Recomendaciones dietéticas en casos de mucositis.

1.1.5.3 Consideraciones odontológicas post-trasplante

Para los pacientes médicamente comprometidos, la atención odontológica ambulatoria se convierte en esencial para su comodidad y su CV postrasplante (39). En este sentido, una evaluación dental destinada a la prevención y detección temprana de cualquier patología de tejidos blandos o duros es un servicio muy útil para estos. Se deben considerar de forma permanente las presentaciones atípicas de condiciones patológicas orales, así como las secuelas adversas relacionadas con los regímenes de medicación(39).



En el caso del TPH, la implicación en el control postrasplante debe ser multidisciplinar; los distintos profesionales de la salud implicados deben hacer hincapié en la necesidad de que el paciente que recibe este tipo de trasplante evite la exposición a los agentes carcinógenos como el tabaco y la luz solar (39). Su higiene oral debe ser reforzada y evaluada con frecuencia, y la posible hiposalivación debe recibir tratamiento, en ocasiones intensivo, con estimulantes salivales, saliva artificial y aplicaciones de fluoruro para disminuir las secuelas adversas, como la caries (39) (74) (81). El tratamiento dental debe posponerse hasta la recuperación de su sistema inmune (39). Lo normal es un plazo de 6-9 meses en trasplante autólogo y de 12 meses en alogénico, salvo tratamientos dentales urgentes durante ese primer año, que deben planificarse con cautela y bajo cobertura antibiótica (29). Para poder proceder a extracciones dentales deben haber transcurrido seis meses desde la finalización de tratamiento con citostáticos, y se aconseja realizar el tratamiento con cobertura antibiótica (si recuento de granulocitos es inferior a $2000/\text{mm}^3$). Pero los pacientes deben seguir las recomendaciones de higiene pautadas, ya que pese a desaparecer complicaciones tales como la mucositis, si la xerostomía se prolonga no solo de manera subjetiva, puede aumentarse el riesgo de caries, irritaciones traumáticas e infecciones (29)(33)(39)(59)(110)(113).



1.2 Calidad de vida y Calidad de vida oral

Los conceptos de *salud* y *calidad de vida* son abstractos y difíciles de definir, aunque sepamos intuitivamente lo que quieren decir (134). Son conceptos multidimensionales (bienestar, salud, enfermedad...) y complejos, ya que se refieren a una serie de eventos predominantemente de carácter subjetivo (impacto psicosocial, percepción personal de salud, limitaciones, deterioro funcional, minusvalías...) (5) (134) (135). Además son términos que están en constante evolución; lo que entendemos por salud hoy en día puede ser diferente de lo que entenderemos por la salud el día de mañana (134).

1.2.1 Calidad de Vida (CV)

La OMS, en 1993, definió el término *Calidad de Vida* como *“la percepción que el individuo tiene de su lugar en la vida, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los cuales vive, en relación con sus objetivos, sus deseos, sus normas y sus inquietudes. Es un concepto muy amplio que puede ser influenciado de manera compleja por la salud física del individuo, por su estado psicológico y por su nivel de independencia, sus relaciones sociales y sus relaciones con elementos esenciales de su medio”*(7)(136)(137).

El concepto de calidad de vida (CV) ha venido cobrando importancia en los últimos años debido a la mayor supervivencia de la población (136). Pero la esperanza de vida ha aumentado a expensas de un mayor número de personas con algún grado de discapacidad y/o con alguna enfermedad crónica que padecen no sólo los efectos de su enfermedad sino también del propio tratamiento (136).

La CV es un fenómeno que se ve afectado tanto por la enfermedad como por el tratamiento de ésta (por sus efectos adversos) (136). Una buena calidad de vida es un estado de bienestar físico, psicológico y social, en el que el individuo es capaz de realizar las actividades cotidianas y lograr una satisfacción (22). La CV en el ámbito sanitario tiene su máxima expresión en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), término descrito en 1982 por Kaplan & Bush(7), donde la salud no sólo se definiría en términos de la ausencia de enfermedad, sino también en términos de funcionamiento óptimo, bienestar físico, psíquico... (134).

Conseguir evaluar la calidad de vida es sumamente importante, pero también es difícil de cuantificar objetivamente (136). Las mediciones pueden estar basadas en encuestas directas a los pacientes con referencia al inicio de la enfermedad, a su diagnóstico y a los cambios de síntomas a través del tiempo(136).

Existen instrumentos para medir la calidad de vida clasificados en genéricos y específicos (7) (136). Los genéricos son útiles para comparar diferentes poblaciones y patologías, independientemente del diagnóstico y del estado de salud general (7), pero tienen el riesgo de ser poco sensibles a los cambios clínicos, por lo que su finalidad es meramente



descriptiva(136). Los instrumentos específicos se basan en las características especiales de una determinada enfermedad, sobre todo para evaluar cambios físicos y efectos del tratamiento a través del tiempo (7) (136). Estos nos dan mayor capacidad de discriminación y predicción, y son particularmente útiles para ensayos clínicos.

Entre los instrumentos para evaluar la CV están las escalas; son múltiples las existentes para medir la calidad de vida, especialmente de la población adulta general(136); The Sickness Impact Profile (SIP), Quality Life Index (QL-Index), Health Assessment Questionnaire (HAQ), The general Health Perception (GHP), *Medical Outcomes Study 36 - Item Short Form (SF-36)*, The Perceived Health Questionnaire (PHQ)... (7)(42)(136). Dichas escalas pueden medir la CV en función de distintos parámetros, como la “Incapacidad Funcional” (por ejemplo, el Índice de Katz), el “Bienestar psicológico o salud mental” (Cuestionario de salud general o el Índice de Bienestar Psicológico), pueden medir el “dolor”...

Dentro de las escalas que miden la calidad de vida relacionada con el cáncer encontramos entre otras (7)(135)(136)(138):

- Escala de Karnofsky.
- European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ).
- Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G).
- Breast Cancer Chemotherapy Questionnaire (BCQ)(Para el cáncer de mama).
- Cancer Rehabilitation Evaluation Systems (CARES). Para evaluar los problemas asociados al cáncer.
- Functional Living Index Scale (FLIC). Se centra en valorar el impacto de los síntomas del cáncer en las actividades diarias.
- Multidimensional Quality of Life Scale.

1.2.1.1 Calidad de Vida y Cáncer

El suceso del cáncer y su terapia se limita muchas veces a describirse en términos de supervivencia y de complicaciones. Al valorar únicamente estos parámetros se ignora toda la complejidad que caracteriza a esta enfermedad (7). El diagnóstico, el dolor, el estrés de las terapias, las restricciones, las limitaciones en las actividades diarias, la estigmatización social, el hecho de que se disminuya la esperanza de vida... son parámetros que deben ser considerados en esta enfermedad y todo lo que ésta conlleva para el paciente (7) (10) (139). Porque no es difícil comprender que la ansiedad y la depresión sean síntomas comunes, en las personas con cáncer, que se pueden acabar extendiendo a sus familiares (7) (42).

Es evidente que, tras el TPH, se manifieste una afectación tanto a nivel emocional, psicológico como social (135). Por lo que es muy importante que, además de la evaluación clásica, se evalúe la CVRS, la cual constituye un objetivo fundamental a conseguir siempre que



se establezca una estrategia terapéutica para un paciente oncológico (7). Todo esto tiene importantes consecuencias en la CVRS de estos pacientes, pero sin embargo, este aspecto no siempre es valorado y la atención, casi siempre, se centra en la cura del cáncer.

Se ha avanzado mucho en aumentar la supervivencia en pacientes trasplantados, pero no hay que olvidar que los supervivientes siguen teniendo, incluso a largo plazo, un mayor riesgo de mortalidad que la población general (entre 4 y 9 veces superior) pese a haber pasado el rango de los cinco primeros años post-TPH (140). Dos tercios de los adultos supervivientes a largo plazo presentan una enfermedad crónica y aproximadamente el 20% tienen, al menos, una enfermedad severa o que “amenaza” su vida (140). Dentro de los problemas o enfermedades que pueden acabar presentando están las infecciones, cánceres secundarios, pérdida ósea y cardiovascular, pulmonar, renal y disfunción endocrina... (139)(140) (141). Además se puede dar otra sintomatología; disfunción sexual, problemas cognitivos, fatiga, síntomas musculoesqueléticos como calambres, mialgias, artralgias, debilidad, insomnio, angustia emocional y depresión (139) (140) (141). Es decir, y esto es importante destacarlo, mejorar la esperanza de vida no lleva implícito una mejoría de su CV, ni de su CVRS.

1.2.1.2 Calidad de Vida Oral (CVO)

Para poder evaluar de forma aislada la Calidad de Vida Oral hay que entender primero el concepto de salud oral; *“la salud oral es un estado en el que la cavidad oral y las estructuras asociadas están libres de enfermedad y dolor, la oclusión es correcta para la masticación y los dientes tienen una apariencia estética aceptable para la población”* (134).

En cuanto a la calidad de vida oral, se define como *“la percepción del grado de disfrute que una persona tiene con respecto a su boca en función del servicio que en su vida diaria le reporta, teniendo en cuenta sus circunstancias pasadas y presentes, su implicación en el cuidado, sus expectativas, sus paradigmas y por supuesto el sistema de valores que su contexto sociocultural le inspira”* (142).

Algunas de las escalas mencionadas previamente, entre ellas la escala MSAS adaptada (Memorial Symptom Assessment Scale), incluyen ciertos ítems sobre la calidad de vida oral (CVO) como son: sequedad de boca, dolores de boca, disfagia, cambio del gusto de la comida (disgeusia) (143)... Pero, como hemos citado anteriormente, existen cuestionarios o indicadores más específicos y útiles en la práctica clínica para conocer y comprender el impacto en la CVO (144). Destacan el SIDD (The Social Impacts of Dental Disease) (134), el DIP (Dental Impact Profile) (134), el OHQOL (The Oral Health Related Quality of Life) (134) (145), el OHIP-49 (The Oral Health Impact Profile) y OHIP-14sp (Spanish Version) (134) (146). Lo que permiten dichos cuestionarios de CVO es evaluar la cavidad oral “conectada” al resto del cuerpo y a la persona de forma significativa, y no como una estructura anatómica independiente y aislada (134). Es decir, miden cómo los problemas o dificultades presentes en la boca afectan al quehacer diario del individuo (142).



Dentro de todos los instrumentos de CVO, el más internacionalizado es el OHIP-14, que recientemente ha sido validado en España (146).

1.2.1.3 El OHIP-14sp como instrumento en CVO

El OHIP-14sp (ver Anexo I) es un instrumento específico sobre CVO que consta de 14 ítems para conocer cuáles son los principales problemas orales (dificultades para comer, alteración del sabor de los alimentos, dolor o molestias, sensación de mal sabor...) que afectan a la CVO del paciente (134)(146). El OHIP tiene que ver con el deterioro funcional en tres dimensiones de estado (social, psicológico y físico), que representan cuatro de las siete dimensiones de CVO (Ver detalles en Anexo I). Se basa en un modelo previo propuesto por Locker, el OHIP-49 (146). Por lo tanto, excluye la percepción de satisfacción con la salud oral, los cambios en ésta y el pronóstico o diagnóstico. Además, el OHIP tiene como objetivo captar impactos que están relacionados con las condiciones orales en general, en lugar de impactos que puede atribuirse a trastornos o síndromes específicos orales. Este instrumento no mide ningún aspecto positivo de la salud oral, sino el *impacto* en ésta (134).

Ha sido demostrado que el OHIP-14sp cumple con los requisitos que debe reunir una escala o cuestionario de CVRS, en este caso CVO (146). Dichos requisitos son (7)(147):

- Validación previa; demostrar que realmente mide los componentes de CV antes de su uso generalizado).
- Sencillez; fácil de entender y de rellenar por el propio paciente.
- Cuantitativo en la medida de lo posible; en este caso concreto, en una escala desde “nada” hasta “muchas veces”.
- Fiabilidad.
- Sensibilidad; para detectar cambio en las respuestas de pacientes a lo largo del tiempo.

1.2.1.4 CVO en las hemopatías malignas

Como se ha detallado en apartados anteriores (1.1.4.2), la cavidad oral, más concretamente la mucosa oral, es muy susceptible a la acción de las distintas terapias antineoplásicas, especialmente a la aplicación de radioterapia en el área anatómica de cabeza y cuello(52) (53) (148) (149). En el caso de los pacientes oncológicos que sufren hemopatías malignas, funciones básicas como la deglución, masticación, salivación etc. se ven afectadas con frecuencia por el tratamiento (29) (101) (148) (149), repercutiendo en su CVO. Por ello, la medición del impacto de estas “condiciones orales” en CVO debe ser parte de la evaluación de



las necesidades de salud bucal, porque los indicadores clínicos por sí solos no pueden definir la satisfacción o los síntomas dentales de los pacientes ni su capacidad para llevar a cabo las actividades diarias cotidianas(146).

Son muchas las posibles complicaciones a nivel oral derivadas del tratamiento oncohematológico basado en el TPH y todo el proceso que implica (mucositis, disgeusia, xerostomía, infecciones, dolor...) y todas ellas no sólo repercuten en la CVO del paciente por su sintomatología, sino también por el impacto que tienen dichas complicaciones en su salud y CV general (posibles septicemias, necesidad de alimentación por vía parenteral ante la imposibilidad de la ingesta de sólidos...) (22) (70) (93)(132) (150).

Hasta donde llega nuestro conocimiento siguiendo la estrategia de búsqueda en Pubmed “oral health-related quality of life” and “stem cell transplantation” and “bone marrow”, no se produjo ningún estudio hasta abril de 2014 acerca de este tema (trasplantes de médula y CVO). No obstante si se ha destacado el impacto en la salud oral y en la calidad de vida tras trasplante(16)(22)(42)(51)(135)(138)(151).





JUSTIFICACIÓN

2 JUSTIFICACIÓN

2.1 Experiencias previas del equipo investigador en CV y complicaciones orales en el paciente que recibe tratamiento oncológico.

En 2010, el equipo de investigación que lleva a cabo el presente trabajo realizó un estudio preliminar, al que nos referiremos de ahora en adelante como “estudio piloto”, centrado en la CVO en pacientes oncológicos. Se llevó a cabo en una muestra de 64 pacientes oncológicos bajo tratamiento de quimioterapia y se obtuvieron los siguientes resultados, (116) (152):

- El tratamiento oncológico implicó consecuencias orales; úlceras orales en el 40.6% de los casos, disgeusia en el 67.2% y sensación de boca seca en más del 50%.
- Más del 80% de los pacientes evaluados se vieron afectados en alguna de las dimensiones de calidad de vida oral según el OHIP14-sp (146), siendo la *Limitación Funcional* la dimensión oral más afectada.
- Los principales factores de riesgo para sufrir algún tipo de afectación en CVO, dentro del grupo de la muestra, fueron el tabaco y la asociación de radioterapia aplicada en cabeza y cuello al tratamiento base de quimioterapia.
- El 75% de los pacientes valorados presentó algún problema bucodental (periodontal, caries, desgaste dentario, edentulismo parcial o total...) que requería tratamiento.
- Los principales factores clínicos moduladores fueron: el número de dientes (a mayor presencia de dientes, mejor calidad de vida oral en los pacientes), la presencia de obturaciones con caries (a mayor número de obturaciones filtradas, mayor repercusión) y el índice CAOD que afecta de manera directamente proporcional (a mayor valor del índice CAOD, mayor impacto en calidad de vida oral).
- El riesgo de padecer impacto en la calidad de vida oral en pacientes con disgeusia fue hasta 20 veces superior respecto a los pacientes que no la padecen.
- El riesgo de sufrir dolor resultó ser más de 3 veces mayor en pacientes que han tenido úlceras que los que no han tenido úlceras previas.

En base a los resultados obtenidos, se estimó que si se lograra instaurar en el paciente unos hábitos y una sistemática de higiene oral adecuados, junto con unas condiciones bucodentales iniciales óptimas, disminuiría las consecuencias orales derivadas de los efectos secundarios de cualquiera de las terapias antineoplásicas (29)(112) ya que la prevención y control de las complicaciones bucodentales mejorarán tanto la calidad de vida del paciente como la eficacia del tratamiento del cáncer (29)(39)(84)(91).



Como se ha comentado anteriormente, no hay precedentes similares, hasta donde llega nuestro conocimiento, sobre la relación directa entre las complicaciones derivadas del TPH y la CVO, por tanto no sabemos cómo les afecta a estos pacientes el TPH en términos de CVO. Tampoco hay evidencias acerca del mejor protocolo de prevención/tratamiento de las principales complicaciones orales, como se ha detallado previamente en la introducción (1.1.5.2)



2.2 Planteamiento y justificación del estudio

El paciente con cáncer es un paciente considerado “*médicamente comprometido*” en odontología, con el que hay que tener en cuenta una serie de condiciones especiales (13) (17). En el caso concreto de aquellos que van a recibir un trasplante hematológico el proceso odontológico se complica más aún debido al grado de inmunosupresión consecuente, que aumenta las posibilidades y el riesgo de infecciones (entre ellas las que se producen a nivel oral) (4) (39).

En las neoplasias hematológicas se describen con frecuencia lesiones en la cavidad oral, que pueden ser manifestaciones primarias de la enfermedad o secundarias a los diferentes tratamientos a los que son sometidos los pacientes (39)(71). Como se ha descrito previamente, dentro de los signos y síntomas a nivel oral de las hemopatías malignas, algunos de los primeros síntomas aparecen a nivel oral, como la hemorragia gingival sin causa aparente. Las distintas terapias antineoplásicas tienen efectos secundarios, algunas a nivel local y otras a nivel general (53). Todas las células en proceso de división son objetivo potencial del efecto del tratamiento oncológico, y los tejidos con rápida división celular son especialmente susceptibles, entre ellos la mucosa oral (32)(53) (67). Hasta un 75-85% de los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea presentan complicaciones orales derivadas del tratamiento, principalmente mucositis(22) (71) (94) (96) (151). Pese a los avances en la terapia oncológica, la mucositis sigue siendo uno de los efectos secundarios más molestos en la lucha contra el cáncer (23) (29) (34) (52) (53) (69)(70)(71)(91)(92)(93)(111).

Las complicaciones orales pueden darse tanto a corto como a largo plazo y tienen especial repercusión si el paciente es un menor en el periodo de formación de la dentición definitiva (61). Las complicaciones serán más numerosas y notables en niños que además reciban radioterapia en cabeza y cuello(24)(68) (114). Esto provocará lesiones tales como caries en dentición tanto temporal como definitiva, lesiones en el esmalte y a nivel radicular, infecciones orales recurrentes, posible cronificación de la xerostomía, alteraciones en la dentinogénesis ... (68) (114).

Pero el tratamiento de la hemopatía no es el único factor predisponente para la aparición de mucositis, dolor e infecciones orales secundarias. La incidencia de lesiones orales varía en función de la entidad clínica patogénica y el estado de salud bucodental previo a la aparición de la enfermedad(23)(39). Se sabe que dichas lesiones son más frecuentes en mujeres(43), en jóvenes y en tumores hematológicos que en tumores sólidos, debido a la severidad y duración de la mielosupresión(71).

Las consecuencias de la inflamación de la mucositis no sólo afectan a la calidad de vida del paciente (22)(101), sino que además pueden suponer una limitación en la aplicación del tratamiento, así como un aumento de la estancia hospitalaria, limitación de la dosis quimioterápica (23)(61)(65)(90)(92) o incluso el fracaso del tratamiento (23)(39)(65)(69)(70). Además, los pacientes sometidos a TPH pueden sufrir una pérdida significativa de peso debido a la disminución de la ingesta de alimentos, la disminución de la absorción de nutrientes y el



aumento de la demanda metabólica (22). En ocasiones, esa disminución en la ingesta se debe al dolor asociado a la deglución que provoca la mucositis (65)(90) (93) (150).

Con frecuencia en el tratamiento médico, incluido el oncológico, la cavidad oral es olvidada en los actos terapéuticos, encaminados hacia la curación de la enfermedad, hasta que surgen complicaciones orales (13) (69). Sin embargo, es sabido que incluso el propio proceso de hospitalización tiene en ocasiones un impacto negativo en relación al mantenimiento de una buena higiene oral; al verse limitada la autonomía del paciente, puede dejar en un segundo plano la higiene tanto corporal como oral, puede no tener a disposición los medios.... (85). En algunos casos, las repercusiones del tratamiento y de la falta de una adecuada higiene y/o tratamiento oral hacen que a veces que se tenga que detener la terapéutica oncológica (13) (23)(29) (67).



Figura 16: Ejemplo de higiene deficiente y problema periodontal que puede provocar complicaciones orales tras el TPH si no se realiza tratamiento odontológico previo.

El hecho de que el estado de salud de la cavidad oral, previo a la enfermedad, sea uno de los principales factores condicionantes del desarrollo del grado de mucositis (23) supone uno de los pilares principales de este estudio (Fig.16).

El presente trabajo de investigación pretende corroborar que el tratamiento por medio del TPH implica una serie de complicaciones odontológicas, que a su vez repercuten en la CVO de los pacientes sometidos a dicho tratamiento. Durante las intervenciones llevadas a cabo en este proceso, se pretende instaurar un buen estado de salud oral en los pacientes, previo al TPH. Y así, mediante la aplicación de alguno de los protocolos de ensayo seleccionados, conseguir una reducción de algunas de las complicaciones a nivel oral y, por lo tanto, un menor impacto en la CVO de la muestra de estudio, tal y como confirman los estudios revisados.



2.3 Antecedentes

Algunos estudios de la última década centrados en la Calidad de Vida han evaluado el impacto que ciertas patologías como el cáncer tienen sobre la CV(7) (147) (152). Estos estudios incluyen la valoración de la CV o CVRS general, pero no analizan de manera específica las posibles complicaciones orales y su impacto en la CVO de los pacientes oncológicos. Varios de los estudios incluyen escalas de evaluación de la CV del paciente oncológico como la *Memorial Symptom Assessment Scale* (MSAS) y recogen información sobre algunos parámetros orales (sequedad bucal, dolor o disfagia) (153). Sin embargo, existen cuestionarios específicos más útiles para analizar el impacto de diferentes patologías sobre la salud oral y la CVO. Entre estos cuestionarios destaca el *Oral Health Impact Profile Spanish Version* (OHIP-14sp) (146) (Ver cuestionario en Anexo I).

También son diversos los estudios que confirman que una adecuada higiene oral y un buen estado de salud bucal inicial son medidas profilácticas esenciales y claves en la prevención de la mucositis, de infecciones orales secundarias, de problemas periodontales... (23)(39)(51)(53)(66)(85)(86)(96)(112). Es importante el mantenimiento de dicha higiene oral con una serie de medidas específicas para prevenir el depósito de placa bacteriana (23)(29)(33)(53)(85)(96)(110)(111)(112) y sus consecuencias periodontales (68)(85), disminuir la presencia o grado de mucositis, evitar posibles candidiasis... (23)(29)(39)(53)(68)(91)(108)(111)(112). Otros estudios afirman que el estado bucodental del paciente antes de iniciar el tratamiento oncológico va a influir además en su CV, en especial en su CVO (23)(25)(29)(53)(84)(91)(112), ya que el tratamiento de las patologías bucodentales que puedan surgir estará temporalmente limitado.

Lo ideal es tener la cavidad oral en unas condiciones sanas, sin posibles focos de infección, antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento oncológico (4)(23)(33)(71)(85)(96)(111)(114). Si los tejidos orales están en condiciones sanas, las repercusiones orales serán menores (11)(39)(51)(110). Porque curar la mucositis no resulta tan prioritario como curar el propio cáncer, pero sí mejoraría notablemente la calidad de vida de los pacientes oncológicos (69). Por ello, ejerciendo una odontología preventiva, específica para este colectivo, se podría reducir el riesgo de patología a nivel oral y mantener un buen estado de salud oral, lo que se denomina prevención primaria en odontología (118)(154). En los casos que no se ha logrado evitar que la enfermedad se inicie, se puede aplicar una odontología preventiva a través de un diagnóstico y tratamiento precoz; prevención secundaria (118)(154).

Autores como Puyal Casado y Caribé Gomes (23) (33) defienden la aplicación de un protocolo de prevención y tratamiento de la mucositis; en el caso de Puyal Casado, se aplicaría concretamente en pacientes con hemopatías malignas, cuyos objetivos principales serían:

- *Prevenir la aparición de mucositis en los pacientes con hemopatías malignas ingresados.*
- *Diagnosticar y tratar correctamente las lesiones en la cavidad oral.*
- *Conocer la incidencia real de las lesiones primarias y secundarias en la cavidad bucal.*



- *Controlar la aparición de posibles cepas bacterianas resistentes a los fármacos de uso habitual.*

En 2002, Epstein y su equipo valoraron en un grupo de 50 pacientes, que recibieron quimioterapia y tratamiento por medio de TPH, el impacto en calidad de vida, más concretamente a nivel oral, al valorar la afectación en el gusto y la función oral (22). Se utilizaron cuestionarios de CV general a los que se añadieron una serie de ítems sobre la función oral. Dichos cuestionarios fueron: “The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life (QOL) questionnaire (QLQ-C30)”.

Otro proyecto de 1999 evaluó un grupo de 284 adultos que recibían tratamiento por medio de quimioterapia(155). Mediante un cuestionario registró la frecuencia y grado de alteración del gusto, boca seca, sensación de náuseas... obteniendo como resultado una afectación del 77% de la muestra evaluada.

Pero la bibliografía revisada no sólo se centra en la importancia de una buena higiene oral y unas pautas para la prevención y tratamiento de las manifestaciones orales del trasplante hematológico, sino que también tiene en cuenta la demanda de un papel más activo y prioritario de la odontología a lo largo de todo el proceso del TPH (39) (53)(56) (61) (112).En concreto, el estudio de 2006 de McGuire (56) concluye que un 78% de las 378 las enfermeras de oncología encuestadas, pertenecientes a la ONS (Oncology Nursing Society), consideraba de relevancia el papel del cuidado dental previo en los pacientes oncohematológicos, y el 82% consideraba vital la educación e información no sólo al paciente sino también al colectivo de enfermeras del servicio de oncología por parte de un profesional especializado (56).





HIPÓTESIS DE TRABAJO Y
OBJETIVOS

3 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La cavidad oral es uno de los territorios más afectados en el tratamiento oncológico, debido a la similar velocidad de ciclo de recambio celular de las células cancerosas y de las células de la mucosa oral.

Teniendo en cuenta este hecho, los resultados de los estudios revisados y del estudio piloto, en relación a la repercusión oral del tratamiento oncológico, se plantean como hipótesis de partida:

1. Que el hecho de haber realizado un tratamiento odontológico preventivo que logre alcanzar un estado de salud bucodental (control de la enfermedad activa dental/periodontal) antes de iniciar todo el proceso del TPH conllevará un menor impacto negativo en la cavidad oral y por tanto en la CVO de los pacientes.
2. Que el seguimiento de uno de los protocolos experimentales propuesto reducirá dichas repercusiones orales en mayor medida que si no se pautasen ningunas medidas preventivas (Grupo Control).
 - En el caso del Grupo Clorhexidina (CLX) presentarían menor riesgo de sobreinfección bacteriana de las posibles lesiones ulcerosas (mucositis) gracias al efecto antiséptico de dicho principio activo.
 - En el Grupo del Tatum Verde®, cuyo principio activo es la benzidamida, se espera que los pacientes manifiesten menor grado de mucositis debido al efecto antiinflamatorio y citoprotector del Tatum.
 - El Grupo Control, a base de suero salino, podría manifestar mayor impacto en cuanto a complicaciones orales debido a la falta de un agente químico específico para el tratamiento preventivo/sintomático de dichas manifestaciones.
3. Que uno de los tres posibles protocolos puede ser más efectivo en su labor preventiva y paliativa que los demás, y provocar un menor impacto en términos de CVO.
4. Que el impacto en calidad de vida oral de los pacientes sometidos a TPH, será mayor en el post-operatorio inmediato (7-10 días) que al inicio del estudio (según el OHIP-14).
5. Que el TPH tendrá otras repercusiones relevantes en el bienestar general (CV) además de las repercusiones orales.



3.1 Objetivos

Una vez formuladas las hipótesis, como afirmaciones de campo teórico que deben ser contrastadas, nos planteamos una serie de objetivos a conseguir, uno como principal o general y otros específicos u operativos, constituyendo éstos etapas o fases para alcanzar el objetivo general.

OBJETIVO GENERAL

Valorar la repercusión en la cavidad oral y, por lo tanto, también en la CVO, del tratamiento de las hemopatías malignas mediante TPH (incluyendo la quimioterapia de condicionamiento previa), en un grupo de pacientes del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca, cuyos protocolos preventivos fueron aleatoriamente asignadas al inicio del estudio.

OBJETIVOS OPERATIVOS

- Valorar el efecto de la finalización o no del tratamiento bucodental necesario en la mayor/menor aparición de complicaciones orales, y en el mayor/menor impacto en Calidad de Vida Oral.
- Conocer el efecto y la repercusión en la Calidad de Vida post-trasplante de haber realizado previamente el tratamiento odontológico necesario para lograr un estado de salud bucodental.
- Valorar la efectividad clínica de los tres protocolos preventivo-paliativos orientados a reducir la aparición de complicaciones orales.
- Determinar el impacto en Calidad de Vida Oral de todo el proceso terapéutico en la muestra de estudio mediante el cuestionario OHIP-14sp (Oral Health Impact Profile Spanish Version) (Cuestionario desarrollado en el Anexo I).
- Señalar los principales motivos de impacto en la Calidad de Vida y en la Calidad de Vida Oral de estos pacientes con respecto al TPH.
- Conocer el cambio en Calidad de Vida Oral tras la realización del trasplante.
- Conocer los hábitos de higiene oral y las medidas auxiliares de cuidado odontológico de los pacientes participantes en el estudio.
- Instaurar unas pautas de prevención y tratamiento de las patologías bucodentales asociadas al trasplante, mediante la aplicación y seguimiento de uno de tres posibles protocolos de ensayo.





MATERIAL Y
MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del Estudio

La presente investigación se ha planteado teniendo en cuenta los criterios de los ensayos de cohortes preventivas. Se realiza un ensayo clínico controlado, prospectivo, analítico y de intervención sobre el efecto de dos protocolos preventivos de complicaciones orales frente al protocolo control, en una muestra consecutiva de 42 pacientes oncológicos con algún tipo de hemopatía maligna que precisaba tratamiento mediante TPH en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Se valora de forma longitudinal el impacto en CVO antes y después del TPH (a los 7-10 días posteriores), así como la presencia y severidad de efectos secundarios con manifestación oral (mucositis, disgeusia y xerostomía).

El estudio se realizó en colaboración con el Servicio de Hematología del citado hospital desde el mes de Septiembre de 2011 hasta el mes de Abril de 2013 (durante el periodo lectivo universitario). Se contó además con la participación de la Fundación en la Memoria de D.Samuel Solórzano Barruso, que financió parte del proyecto de investigación (Ref FS/11-2010).

La elección del proceso aleatorio permite comparar los grupos de estudio en las variables más relevantes del problema a estudiar y el ensayo controlado permite comprobar las hipótesis causales, identificar la naturaleza (profiláctica o terapéutica) de las intervenciones odontológicas y cuantificar la aparición de efectos colaterales indeseados.

Todos los sujetos participantes fueron informados del proyecto tanto verbalmente como por escrito, y cumplieron un consentimiento informado, diseñado a tal efecto, en el que aceptaron su inclusión en el proyecto para ser encuestados, explorados físicamente y tratados por un odontólogo si precisaban algún tipo de tratamiento dental y así lo deseaban (Ver Anexo IV). La participación fue voluntaria y gratuita para todos los sujetos de la muestra.

Desde un punto de vista metodológico, el estudio se dividió en una serie de etapas:

1. Planificación y elaboración del proyecto: basándonos en los resultados obtenidos en el “estudio piloto” (ver apartado 2.1) relacionado con CVO en pacientes oncológicos, y fundamentándonos en la bibliografía científica revisada, que confirman que unos hábitos y una sistemática de higiene oral correctos, asociados a unas condiciones bucodentales óptimas alcanzadas previamente a la intervención oncológica, disminuirían las complicaciones orales derivadas de los efectos secundarios del tratamiento oncológico (fundamentalmente mucositis, disgeusia y xerostomía). En esa ocasión, el proyecto pretendía avanzar “un paso más” en cuanto a incluir una intervención clínica no sólo preventiva, sino también terapéutica.



2. Renovación de la solicitud de financiación a través de la Fundación en la Memoria de D.Manuel Solórzano Barruso. La fundación financió previamente el “estudio piloto” o preliminar, y se le solicitó nuevamente financiación (2.500€) para esta fase del proyecto.
3. Establecimiento de un convenio de colaboración entre la Clínica Odontológica y el Servicio de Hematología Hospitalario, para limitar la muestra de estudio a un grupo de pacientes oncológicos que recibiesen una terapéutica más concreta, el TPH.
4. Obtención de la aprobación del proyecto por parte del Comité de Bioética del Sacyl y de la Usal, para la realización de la parte clínica experimental. Se adjunta copia en Anexo III.
5. Desarrollo de la parte clínica del proyecto, para lo cual se diseñó la presente investigación.



4.2 Selección de la muestra

Debido al convenio de colaboración establecido con el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario, se establecieron los siguientes criterios de inclusión para la selección de la muestra de estudio:

- Pacientes diagnosticados de hemopatía maligna o que requiriese tratamiento oncológico por medio de TPH.
- Realizar el tratamiento oncohematológico en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.
- Ser derivados por el propio servicio de hematología de dicho hospital.
- Querer participar en el proyecto de forma voluntaria.



4.3 Procedimiento

Dado que en esta investigación se hizo necesaria la intervención de diferentes profesionales (hematólogos, odontólogos, oncólogos...) procedentes de distintos servicios e instituciones (Hospital Clínico Universitario y Clínica Odontológica de la USAL), era preciso diseñar un procedimiento que sirviese de guía-norma, a la vez que pautase la actuación con los pacientes incluidos en el estudio.

La persona responsable de la investigación y autora de la presente tesis, elaboró con tal fin un protocolo estandarizado de actuación que se presenta a continuación.

4.3.1 Protocolo estandarizado de actuación

El protocolo de actuación se desglosa en las siguientes fases:

1. **Captación de los pacientes:** fue realizada en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico, durante las consultas externas, donde se ofrecía a los pacientes la posibilidad de participar en el estudio/proyecto. Se les indicaba el carácter voluntario y gratuito de éste y se les facilitaban unos trípticos con la información necesaria sobre el proyecto y con el número de teléfono para contactar y pedir cita en la Clínica Odontológica (Ver Anexo V). De esta primera etapa se encargaba la Coordinadora de Enfermería del Servicio de Hematología; Manuela Salinero (ver organigrama en Anexo VI).
2. **Citas:** con cada paciente interesado en participar en el estudio, la coordinadora de enfermería (Ver organigrama en Anexo VI) informaba a la Clínica Odontológica de la USAL. Se contactaba por teléfono con cada uno de los pacientes interesados y se concretaba la cita para la primera consulta en la Clínica Odontológica Universitaria.
3. **Primera consulta:** antes de pasar a consulta cada paciente era informado por escrito, más exhaustiva y detallada que la que figuraba en el tríptico, de todos los objetivos del estudio. Una vez leído, se entregaba el consentimiento informado y tras su firma, se pasaba al gabinete y se llevaba a cabo la exploración bucodental. Una vez en consulta, se cumplimentaba la ficha de recogida de datos (Anexo VII). Todos ellos eran valorados por la misma odontóloga, Mónica Lourenço, autora del proyecto, especialista en Odontología Hospitalaria y Pacientes Especiales por la Universidad de Valencia en 2008. Las exploraciones bucodentales se llevaron a cabo en el mismo lugar, bajo las mismas condiciones de luz y con el mismo material de exploración (Fig.17). Una vez finalizada la exploración y realizado el diagnóstico de las necesidades odontológicas, se informaba a cada paciente de los tratamientos bucodentales que precisaba y se le ofrecía la posibilidad de llevarlo a cabo bien en la Clínica Odontológica Universitaria o en su dentista habitual. La evaluación y recogida de datos se detalla más adelante.



4. **Asignación del protocolo de ensayo:** según se incorporaban los pacientes al estudio se les asignaba aleatoriamente a uno de los tres protocolos de ensayo (Clorhexidina, Tatum o Suero), descritos en profundidad en el Anexo IX. El método de aleatorización consistió en relacionar la última cifra del DNI con una secuencia variable de los tres tipos de protocolo. A todos los pacientes de los tres grupos de ensayo, se les facilitó un cepillo de dientes suave y cepillos interdetales del tamaño apropiado en cada caso. En función del protocolo asignado, seguían las siguientes pautas de higiene:

Grupo CLX: Colutorio de CLX al 0,12% (se les proporcionaban muestras de Perio-Aid® (DENTAID©; Barcelona, España) antes del ingreso hospitalario y posteriormente en el Servicio de Hematología se les facilitaba también CLX). Aplicación 2-3 veces al día tras el cepillado dental. Pasta dentífrica de su elección. Gel específico Xeros® (DENTAID©; Barcelona, España) para la sensación de boca seca.

Grupo Tatum: Colutorio de Tatum Verde® (ANGELINI FARMACÉUTICA©, S.A; Barcelona, España), 2-3 veces al día tras el cepillado. Pasta dentífrica Kin Hidrat® (LABORATORIOS KIN©, S.A; Barcelona, España). Comprimidos Xeros® para solventar la sensación de boca seca. El primer envase de Tatum se les facilitaba en la primera consulta. También se proporcionaban a los sujetos de este grupo muestras de la pasta dentífrica y de los comprimidos Xeros®.

Grupo Control: Enjuagues a base de solución salina, bien suero fisiológico comercial o suero salino de preparación casera (una cucharadita de sal por cada vaso de agua). Se les recomendaba tener la mezcla preparada en una botella de plástico para facilitar su uso, especialmente durante la etapa de ingreso hospitalario.

5. **Informe odontológico:** tras la primera consulta odontológica, se remitía por correo electrónico al servicio de hematología un informe del estado de salud bucodental de cada paciente, tratamientos odontológicos realizados, posibles complicaciones y el protocolo de ensayo en el que había sido incluido. Al paciente se le facilitaba también un informe con las pautas a seguir del protocolo de ensayo asignado (Ver Anexo VIII).
6. **Tratamientos:** se llevaban a cabo los tratamientos odontológicos pautados y acordados para el proyecto, dirigidos al control de la enfermedad oral activa (limpiezas, extracciones, obturaciones...) y no rehabilitadores ni estéticos. Asimismo, se organizaban entre las partes implicadas las citas necesarias para llevarlos a cabo.

Si alguno de los pacientes deseaba realizar el tratamiento bucodental en su dentista habitual, se le solicitaba que, bien por vía email o personalmente, entregasen un informe de su odontólogo detallando los tratamientos dentales realizados.





Figura 17: Imagen de la exploración bucodental.

7. **Realización del TPH:** por las características clínicas propias, esta parte del protocolo de actuación se llevaba a cabo en el centro hospitalario (para un conocimiento más extenso remito al lector al apartado 1.1.3.2). Según los datos de la propia Unidad de Trasplante del Servicio de Hematología (1) (14)podríamos resumir esta parte del protocolo de actuación en los siguientes pasos:
 - Ingreso hospitalario.
 - Tratamiento o régimen de acondicionamiento; existen diferentes regímenes de acondicionamiento y la duración de éstos es variable, aproximadamente de dos a siete días.
 - Días de descanso (de 1 a 3 días).
 - Infusión (trasplante propiamente dicho); se denomina Día 0. Se le administran los progenitores hematopoyéticos a través del catéter venoso central.
 - Periodo de aplasia; desde el Día 0 hasta el día +12 o día +14. Es el periodo que tardan los progenitores en injertar o anidar en la médula y empezar a “fabricar” las células sanguíneas.
 - Durante esta fase de aplasia es cuando se realiza en el medio hospitalario la revisión odontológica de las posibles complicaciones o alteraciones a nivel oral.
 - Periodo de Recuperación; entre el día +11 y el +20 se recuperan las cifras de células en sangre.
 - Alta hospitalaria; una vez recuperada la cifra adecuada de leucocitos y resueltas las complicaciones. Suele producirse a las 3-4 semanas del ingreso.

8. **Revisión odontológica:** a los 7-10 días, durante la fase de aplasia celular en la que es más probable que aparezcan las complicaciones derivadas del TPH tanto a nivel sistémico como a nivel oral, la odontóloga encargada del estudio se desplazaba al centro hospitalario y realizaba una revisión odontológica y evaluación de las posibles alteraciones orales; principalmente mucositis, disgeusia, xerostomía, infecciones...



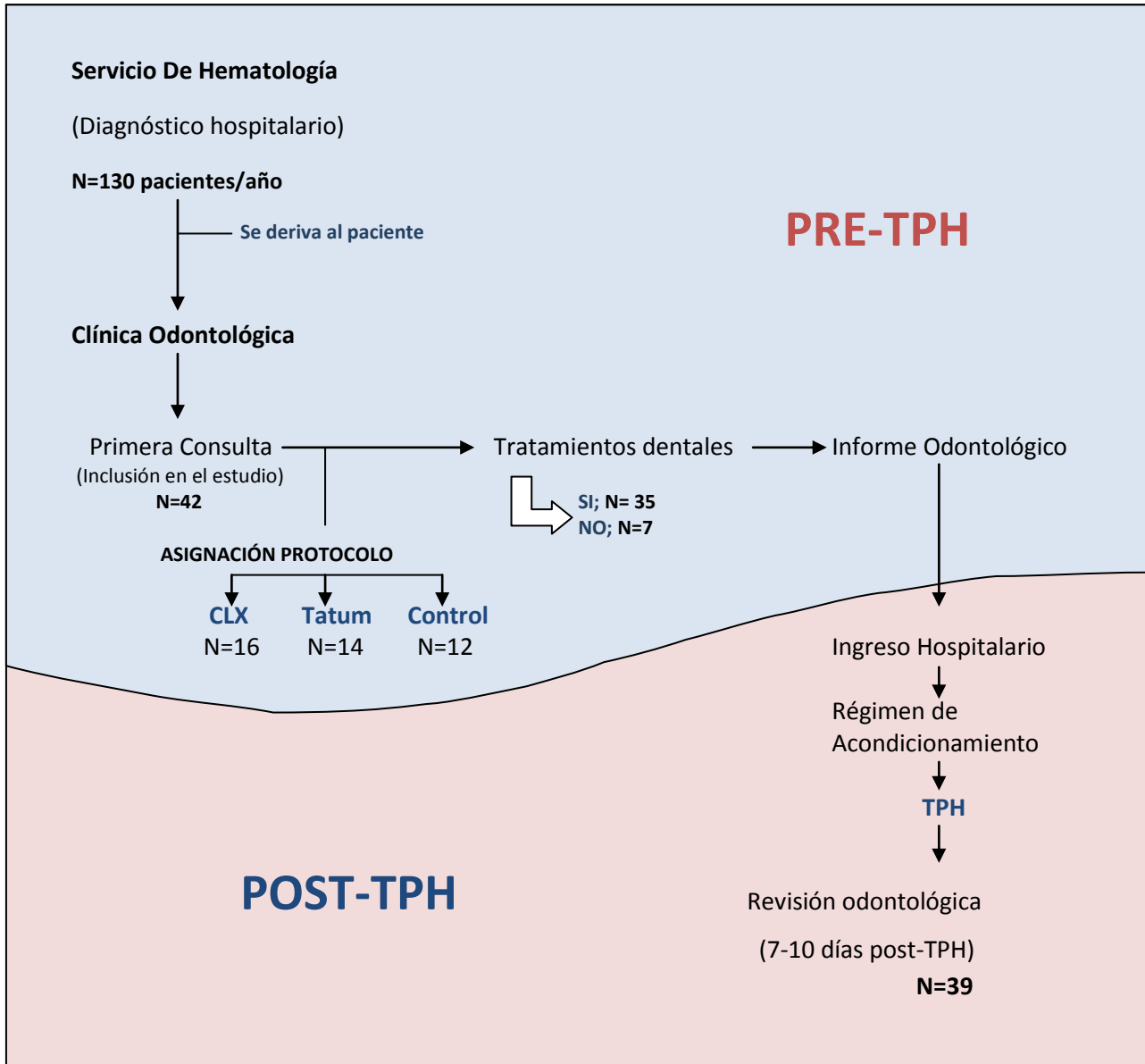


Figura 18: Diagrama de flujo del proyecto.

4.3.2 Instrumentos y medidas

El protocolo estandarizado de actuación constituía el plan general de coordinación. El procedimiento específico para cada paciente incluía una serie de valoraciones clínicas y la aplicación de una serie de cuestionarios tipificados que se detallan a continuación.



4.3.2.1 Evaluación del estado de salud bucodental

Durante la primera consulta en la Clínica Odontológica se valoraba el estado bucodental de los pacientes conforme a tres criterios (bueno, regular o malo). Para ello se registraban los siguientes parámetros bucodentales;

- Grado de higiene oral.
- Frecuencia de cepillado.
- Métodos de higiene oral.
- Placa dental.
- Caries dental.
- Tratamientos previos.
- Rehabilitaciones orales mediante prótesis dental.
- Estado periodontal del paciente.
- Flujo salival basal.

4.3.2.2 Recogida de Datos en la Primera Visita

En esta primera visita se realiza una amplia recogida de datos relevantes, relativos tanto al proceso oncológico como de interés odontológico, dejando constancia de ellos en la ficha completa que se detalla ampliamente en el Anexo VII.

- *Datos generales de la muestra:* incluye los datos de filiación, datos clínicos de interés (patología y tipo de trasplante) y datos de interés odontológico.
 - Tipo de hemopatía.
 - Tipo de trasplante (auto o alogénico).
 - Primer TPH (SI/NO).
 - Datos de filiación (Nombre, edad, sexo, residencia...)
 - Hábitos odontosaludables previos al tratamiento:
 - Frecuencia de cepillado dental.
 - Patrón de visitas al dentista.
 - Uso de medidas auxiliares de higiene (cepillos interdentales, seda dental, colutorios, irrigador...)



- Hábitos generales de salud (Tabaco/alcohol)
- Antecedentes de lesiones a nivel oral. Frecuencia de aparición.
- *Datos autocumplimentados por el paciente:* cada paciente cumplimentaba el OHIP-14sp con preguntas relativas a su CVO (Ver Anexo I).

4.3.2.3 Examen Clínico Bucodental Inicial

Mediante este examen se pretende realizar la valoración de la presencia de caries, restauraciones y /o obturaciones previas, de ausencias dentarias, la presencia de coronas o puentes dentarios, dientes sustituidos por prótesis de resina, dientes fracturados, desgastes dentarios, implantes....

Dicho registro se llevaba a cabo siguiendo la codificación recogida en la Figura 19:

0: Sano	1: Con caries	2: Obturado y con caries
3: Obturado	4: Ausente	5: Desgaste
6: Sellado	7: Corona PF	8: Póntico
9: Diente PR	10: Caries vista en radiografía	F: Fracturado o RR
I: Implante	NE: No Erupcionado	SE: Semierupcionado
PF: prótesis fija	PR: prótesis removible	RR: resto radicular

Figura 19: Codificación de la recogida de datos

En función de la valoración clínica se establecía el estado bucodental del paciente según la siguiente clasificación, quedando reflejado en el informe odontológico remitido al hospital:

1- *Edéntulos totales.*

2- *Mal estado bucal:* higiene pobre, más de 20 caries, enfermedad periodontal severa.

3- *Estado bucal moderado-regular:* enfermedad periodontal no grave, menos de 20 caries, higiene regular.

4- *Estado bucal bueno:* no enfermedad periodontal, caries casi ausentes y una buena higiene oral.

5- *Dientes intratables:*



- Bolsas periodontales superiores a 7mm y dientes con movilidad.
 - Restos radiculares.
 - Dientes con recesiones gingivales severas.
 - Caries muy extensas.
 - Focos apicales con mal pronóstico endodóntico.
- *Índice de caries*: utilizando el criterio de la O.M.S. (157) que define la caries como “lesión en una fosa o fisura o en una superficie lisa con suelo reblandecido, esmalte socavado o paredes reblandecidas”. En caso de presentar un diente obturado con caries recidivante, se considera el diente como cariado (157). La prevalencia de caries se valoró mediante el índice CAOD, que representa cuantitativamente la suma de dientes Cariados+ Ausentes + Obturados.



Figura 20: Paciente que requiere retratamiento mediante obturación.

- *Flujo Salival*: se evaluó el flujo salival basal durante la primera visita, cuantificando los mililitros de saliva por minuto. La medición se llevó a cabo antes de realizar ningún tipo de intervención/tratamiento en boca para que no influyese el uso de anestesia, el tiempo de trabajo en el que se requiere un campo sin humedad, la aplicación de algún colutorio post-tratamiento... Para ello se pedía al paciente que durante dos minutos permaneciese sin tragar ni hablar, ni forzase la salivación. Se recogía posteriormente la saliva en un vaso de plástico, se aspiraba con una jeringa y se medía la cantidad y se calculaba la media de ml/min.
- *Índice periodontal CPI*: El estado periodontal fue evaluado de manera estandarizada en los dientes 11, 16,17, 26,27, 31, 46, 47, 36 y 37; mediante el CPI con una valoración de 0 a 4 (0 Sano; 1 Sangrado al sondaje; 2 Cálculo. Bolsa menor de 3mm; 3 Bolsa de 4-5mm; 4 Bolsas de 6 mm o más) (157)(Fig.21). Sirve para la valoración del sangrado gingival, del cálculo y de las bolsas periodontales. Se valora con la sonda periodontal de la OMS, con una punta de bola de 0,5 mm, con una banda de color negro entre los 3,5 y 5.5 mm y anillos en los 8,5 y 11,5 mm.



- *Movilidad dental*: evaluada según el Índice de Miller(156).
 - Grado 0: Movilidad no cuantificable pero perceptible (Movilidad fisiológica).
 - Grado 1: Movilidad perceptible.
 - Grado 2: Movilidad dentaria hasta 1 mm sólo en sentido horizontal.
 - Grado 3: Movilidad dentaria mayor de 1 mm en cualquier dirección; horizontal, vertical o de rotación en el alveolo.

<p>CPI: Dientes examinados: 17, 16, 11, 26, 27, 47, 46, 31, 36 y 37.</p> <p style="margin-left: 40px;">0 Sano</p> <p style="margin-left: 40px;">1 Sangrado al sondaje</p> <p style="margin-left: 40px;">2 Cálculo. Bolsa menor de 3mm</p> <p style="margin-left: 40px;">3 Bolsa de 4-5mm</p> <p style="margin-left: 40px;">4 Bolsas de 6 mm o más</p>
--

Figura 21 Codificación CPI

- *Índice de higiene oral simplificado (OHI-S) (157)*; El OHI-S, como la OHI, tiene dos componentes: Índice de Placa e Índice de Cálculo. Cada uno de estos índices se basa en determinaciones numéricas que representan la cantidad de placa/cálculo que se encuentran en la superficie de los dientes pre-seleccionados. El índice de higiene oral simplificado (OHI-S) difiere del original (OHI) en el número de superficies de dientes registrados (6 en lugar de 12), el método de selección y las puntuaciones que se pueden obtener. Las seis superficies vestibulares que se registran son las superficies de los dientes seleccionados superiores (11,16 y 26) y de 31 y las superficies linguales de los dientes inferiores seleccionados (36y 46) (157). Se calculan de forma independiente el índice de placa y el de cálculo, y finalmente se puede calcular un índice de higiene oral simplificado y conjunto (Ver Fig.22). Si alguno de los dientes no está presente en boca, se registra como ausente, no con valor cero, para no confundirlo con el registro de diente sano.
- *Pruebas complementarias que se consideren necesarias* (radiografías periapicales, ortopantomografía...) para un examen clínico más preciso y valorar la presencia de dientes no erupcionados o impactados, focos periapicales...
- *Presencia y ajuste de prótesis dentales removibles*: se registra el tipo de prótesis (completa o parcial), el material (resina o metal), el ajuste (de los retenedores, bordes metálicos y de resina...), la retención y soporte de la prótesis, los desperfectos (fracturas, necesidad de composturas...) etc. (Ver Figuras 23 y 24).



- *Tratamientos dentales necesarios:* se recogía el diagnóstico de caries, de las extracciones necesarias, tratamientos periodontales a realizar, obturaciones necesarias, tratamientos a posponer, restauraciones que reparar... (Fig.25 y Fig.26)

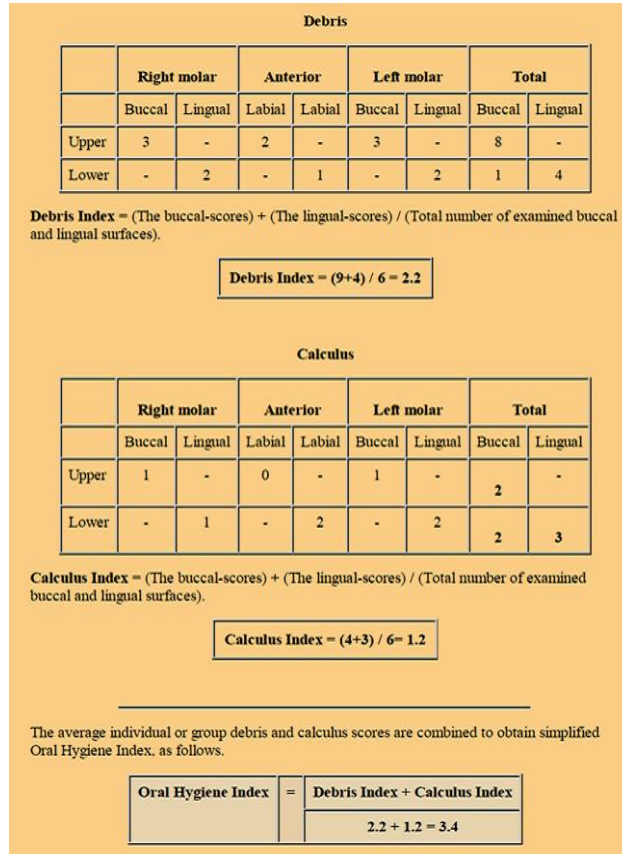


Figura 22: Ejemplo Cálculo OHI-S

- *Otras observaciones:* se dejaba registro en la historia clínica del paciente si se le recomendaba cambiar la prótesis dental una vez finalizado el tratamiento hospitalario, si se le recomendaba el uso de una férula de descarga debido al bruxismo, si se derivaba a su dentista parte del tratamiento odontológico



Tipo de prótesis:

Arcada Superior (maxilar):

esquelético	acrílico	completa
-------------	----------	----------

Arcada Inferior (mandíbula):

esquelético	acrílico	completa
-------------	----------	----------

Valoración del estado de la prótesis:

El ajuste es.... bueno regular malo

Presencia de **factores irritantes** mecánicos (aristas, roturas..):.....

Retención/sopORTE/estabilidad:.....

Figura 23 Registro de datos relativos a prótesis dentales



Figura 24: Ejemplo de una prótesis dental de un paciente de la muestra.





Figura 25: Imagen intraoperatoria durante tartrectomía.



Figura 26: Paciente que requiere tratamiento periodontal.

4.3.2.4 Registro de la CVO

Los datos relativos a CVO se recopilaron de forma auto cumplimentada por cada uno de los pacientes a través del cuestionario mencionado OHIP-14sp(159) (160) (Ver Anexo I). El cuestionario incluye 14 ítems, distribuidos conceptualmente en siete dimensiones (dolor, limitación funcional, Discomfort psicológico, discapacidad física, psíquica y social y Handicap). Cada una de dichas dimensiones contaba con dos ítems con cinco posibilidades de respuesta (0=nunca, 1=casi nunca, 2=ocasionalmente, 3=bastantes veces, 4=muchas veces).

EL OHIP-14sp es un cuestionario autorrellenable en 2-3 minutos. Los pacientes lo cumplimentaban durante la primera consulta en la Clínica Odontológica, una vez informado que dicho cuestionario hacía referencia únicamente a cuestiones relativas a la cavidad oral, limitado al periodo temporal de los últimos 12 meses antes de iniciar el tratamiento oncológico.

Para convertir los resultados en una variable cuantitativa, se recogió el número de ítems que habían sido reportados con una frecuencia como mínimo de ocasionalmente (≥ 2), siendo ésta por tanto una variable que oscilaba de los 0 a los 14 puntos por paciente. Por otro lado, la prevalencia se obtenía al recoger el número de sujetos que registraron al menos un ítem con una frecuencia de aparición al menos ocasional (≥ 2).



4.3.2.5 Revisión odontológica hospitalaria

Se procedía a una revisión bucodental a los 7-10 días de haberse realizado la fase de infusión del TPH. Para ello se transportaba hasta el centro hospitalario el material de exploración necesario esterilizado (Espejo del nº5, sonda periodontal de la OMS y sonda de exploración de caries. Se tomaba registro fotográfico de toda lesión o signo de infección que fuera posible. En esta fase del estudio se procedía también a comprobar si los pacientes seguían el protocolo de ensayo pautado de manera correcta (se les preguntaba de manera directa).

- *Presencia de mucositis*; grado y dolor. En la ficha de recogida de datos durante la estancia hospitalaria (ver Anexo X) se tomaba registro de la aparición o no de mucositis, del grado de aparición y si cursaba o no con dolor y en qué magnitud. El grado de mucositis se evaluaba según los criterios de la OMS, al igual que el grado de dolor, tal y como se detalló en el Introducción donde se explicaba el concepto de mucositis como complicación oral del TPH (ver Figuras 27y 28).

Grado 0: No mucositis.

Grado 1: Eritema generalizado, mucosa enrojecida. No dolor.

Grado 2: Eritema. Úlceras poco extensas. Dolor ligero. Puede ingerir sólidos y líquidos.

Grado 3: Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Dolor. Puede ingerir líquidos (con dolor). Dificultad para hablar.

Grado 4: Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infección. Hiposalivación marcada. Imposible deglutir. Dolor generalizado en toda la boca. Nutrición enteral o parenteral.

Figura 27: Grado de mucositis según la OMS

0= No dolor

1= Pequeñas molestias

2= Molestias que resultan algo dolorosas

3=Dolor soportable (rara vez requiere analgesia)

4=Dolor que requiere analgesia

5=Dolor insoportable

Figura 28: Dolor asociado a la mucositis requiere analgesia



- *Flujo salival basal*: al igual que el día de la primera consulta en la clínica odontológica, se tomaba constancia de la cantidad de saliva (ml/min) que cada paciente producía sin previa estimulación. La saliva era recogida de la misma forma que en el registro inicial durante la primera consulta en la Clínica Odontológica. Después se comparaba con el registro previo al TPH para valorar el grado de hiposialia.
- *Registro del grado de disgeusia*: se pedía a los pacientes que indicasen el grado de alteración del sabor (nada, poco, mucho ó muchísimo). Dicho parámetro se podría registrar en aquellos pacientes que podían seguir una alimentación por vía oral (ver Anexo X).
- *Nuevo registro del OHIP-14sp*: se llevaba a cabo un nuevo cuestionario sobre CVO, el mismo que previamente al TPH, para poder comparar los datos registrados antes y después del trasplante. Esta vez se cumplimenta en el medio hospitalario, en la propia habitación de cada paciente. La diferencia con el OHIP inicial es que los datos recogidos en este caso hacen referencia únicamente al periodo de tiempo desde el TPH. El cambio en CVO según los datos registrado mediante el OHIP-14sp se calculó restando los resultados obtenidos en el registro previo al TPH del registro del OHIP-14sp posterior al TPH (resultados previos menos resultados posteriores al TPH).
- *Ponderación dimensional de la CV y CVO*: mediante cuatro preguntas sencillas se trata de conocer cuáles han sido los síntomas o repercusiones del tratamiento, tanto a nivel general como a nivel oral, que más han repercutido en su calidad de vida. Para ello se registraba no sólo el síntoma de mayor relevancia a nivel de CV y CVO sino que puntuasen dicho síntoma en una escala del 0 al 10 en función del grado de afectación en su vida (0 nada; 10 máximo) (Ver Anexo X). Medimos así la severidad de impacto en CV y CVO.
- *Presencia de Micosis*: el diagnóstico de micosis se llevaba a cabo mediante inspección visual. Se realizaba un diagnóstico diferencial de una situación de “anemia” reflejada en la coloración generalizada de la mucosa y encía, discriminando también si se trataba de detritus o restos de comida.

4.3.3 Análisis de Datos

Se realizó una estadística descriptiva en la que la distribución muestral de variables categóricas se ha expresado mediante el recuento de sujetos (n) y el porcentaje (%). Los datos cuantitativos fueron descritos mediante media y desviación estándar como medida de tendencia central de datos y de dispersión. Para la comprobación de la normalidad de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov o el Test de Shapiro-Wilk, en función del tamaño muestral de los subgrupos.



En el análisis se han realizado comparaciones entre 2 y 3 subgrupos fundamentalmente. En función de la finalización o no del tratamiento odontológico se crean 2 subgrupos, pero en función del protocolo preventivo existen 3 subgrupos. Para la comparación de 2 o más variables cuantitativas se han utilizado pruebas paramétricas como el Test de Student y el ANOVA respectivamente. Si la prueba de ANOVA resultó significativa, la comparación intergrupos se realizó mediante la prueba *post hoc* de Bonferroni.

Si la distribución no es normal se utilizan pruebas no paramétricas como el test de Mann Whitney o Kruskal Wallis para comparar 2 o más grupos respectivamente. Para la comparación de dos o más distribuciones muestrales realizamos el Test de Chi Cuadrado, expresando la fuerza de la asociación en distribuciones 2x2 a través de una Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95% (OR_IC95%=).

Todos los análisis fueron realizados mediante el SPSS V.21 (Statistical Package for Social Sciences, Chicago IL), utilizando un p-valor <0.05 para declarar una diferencia estadísticamente significativa (**) y un p-valor <0.1 para declarar la tendencia a la significación estadística (*).





RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Descripción sociodemográfica y de la patología tumoral de la muestra

A la vista de la Tabla 6, la muestra que compone el grupo de estudio del presente proyecto consta de un total de 42 sujetos, de ellos 24 son hombres (57.1%) y 18 son mujeres (42.9%). Todos ellos estaban siendo atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca.

La media de edad de los participantes fue de 51.5 ± 13.5 años, con un rango de edad de 17 a 65 años. Cinco pacientes de la muestra (11.9%) superaban los 65 años de edad cuando recibieron el tratamiento. Más de la mitad de los participantes (52.4%) eran residentes en Salamanca provincia. Todos los datos descriptivos en cuanto a la demografía de la muestra se detallan en la Tabla 6 a continuación.

Analizando la patología tumoral de la muestra, la hemopatía más frecuente entre los sujetos valorados fue el Mieloma Múltiple (MM) en un 21.4% de la muestra, seguido del Linfoma de Hodgkin (LH); 19% y Linfoma No Hodgkin (LNH); 19%. Los resultados detallados de la patología tumoral de la muestra se recogen en la Tabla 7 y en la Figura 29.

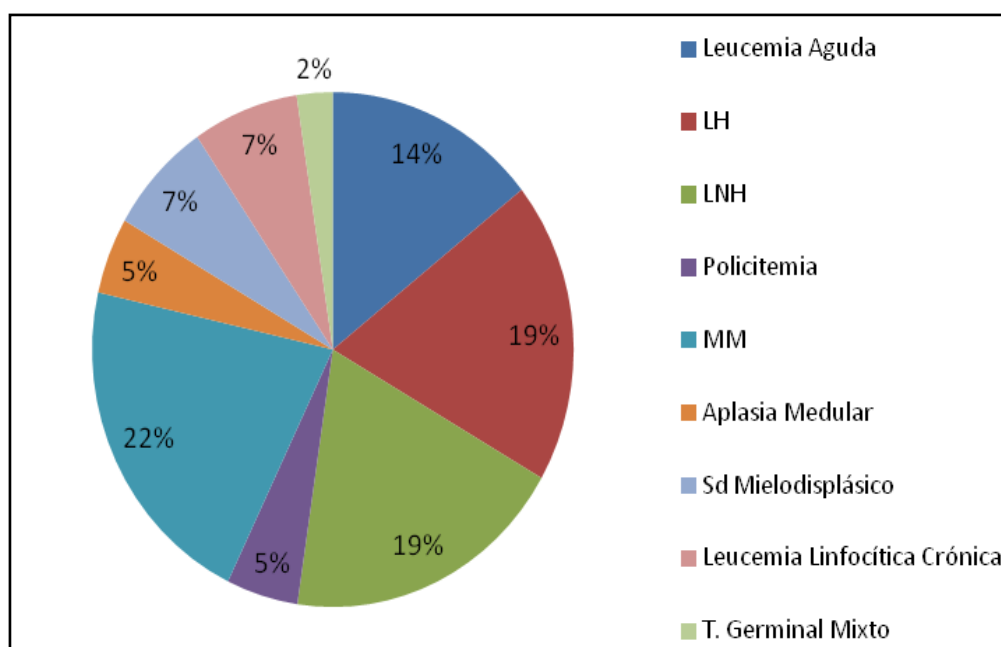


Figura 29: Distribución porcentual de la patología tumoral de la muestra.



Tabla 6: Descripción sociodemográfica y de la patología tumoral de la muestra (n=42)

Variables	N	%
Genero		
Hombre	24	57.1
Mujer	18	42.9
Edad		
<50 años	16	38.1
50-65 años	21	50.0
>66 años	5	11.9
Residencia		
Salamanca	22	52.4
Zamora	8	19.0
León	5	11.9
Valladolid	2	4.8
Palencia	2	4.8
Soria	1	2.4
Burgos	1	2.4
Cáceres	1	2.4

Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron trasplante autólogo (n=22) y la otra mitad alogénico (n=20).

Como se recoge en la Tabla 7, sólo ocho miembros del estudio habían recibido un trasplante de carácter hematológico previo, lo que supone un 19% de la muestra total. En cuanto al tratamiento, treinta y siete de los sujetos (88.1%) habían recibido quimioterapia previa (distinta a la del régimen de acondicionamiento) al considerarse tras el diagnóstico oncológico la opción de la quimioterapia como terapia inicial y posteriormente valorar la necesidad de TPH.



Tabla 7: Descripción de la patología tumoral de la muestra (n=42).

Variable	N	%
Patología Tumoral		
MM	9	21.4
LH	8	19.0
LNH	8	19.0
Leucemia Aguda	6	14.3
Leucemia Linfocítica Crónica	3	7.1
Sd Mielodisplásico	3	7.1
Aplasia Medular	2	4.8
Policitemia	2	4.8
T. Germinal Mixto	1	2.4
Trasplante actual		
Autólogo	22	52.4
Alogénico	20	47.6
Trasplante previo		
No	34	81.0
Sí	8	19.0
Quimioterapia Previa		
No	5	11.9
Si	37	88.1



5.2 Descripción de los hábitos de higiene bucodental de la muestra

Se analizaron los datos recogidos en la primera visita sobre las conductas odontosaludables de cada uno de los sujetos, incluyendo la frecuencia diaria de cepillado dental, el hábito tabáquico, grado y medidas de higiene oral...

Los datos analizados se detallan en las Figuras 30 y 31 y en la Tabla 8.

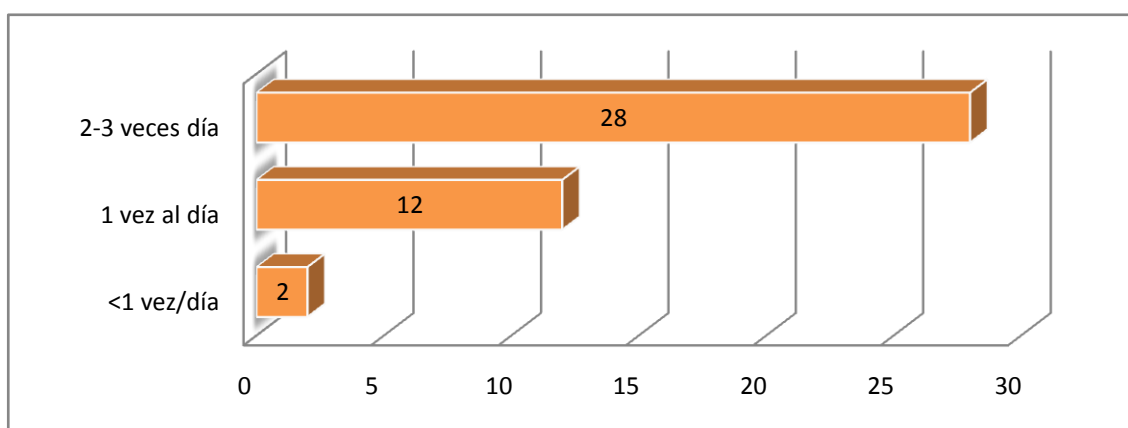


Figura 30: Frecuencia de cepillado dental en la muestra (n=42)

La información recogida en la Tabla 8 hace referencia al momento en que se llevó a cabo la primera visita en consulta odontológica, en el cual los pacientes ya habían sido incluidos en el programa de trasplante pero aún no habían comenzado la fase de acondicionamiento en el medio hospitalario.

Cabe destacar que gran parte de la muestra (n=28; 66.7%) cepillaba sus dientes una media de 2-3 veces diariamente, frente a una minoría (n=2; 4.8%) que no realizaba una higiene dental diariamente (Ver Tabla 8).

Aproximadamente la mitad del grupo de estudio (n=22; 52.4%) no complementaba el cepillado diario con ninguna otra medida de higiene bucodental como la seda dental, cepillo interdental, colutorio, irrigadores... como se aprecia en la Figura 30. Entre los pacientes que sí seguían alguna de las medidas auxiliares de higiene oral, el producto con mayor uso fue el enjuague o colutorio (n=11; 26.2%).



Tabla 8: Descripción de los hábitos de higiene bucodental de la muestra (n=42)

Variable	N	%
Visitas al dentista		
Motivadas por un problema/dolor	32	76.2
Revisiones regulares	10	23.8
Hábito Tabáquico Pasado		
No fumador	22	52.4
<10 cigarros/día	8	19
10-20 cigarros/día	7	16.7
>20 cigarros	5	11.9
Hábito tabáquico Actual		
No fumador	35	83.3
<10 cigarros/día	3	7.1
10-20 cigarros/día	4	9.5
>20 cigarros	0	0

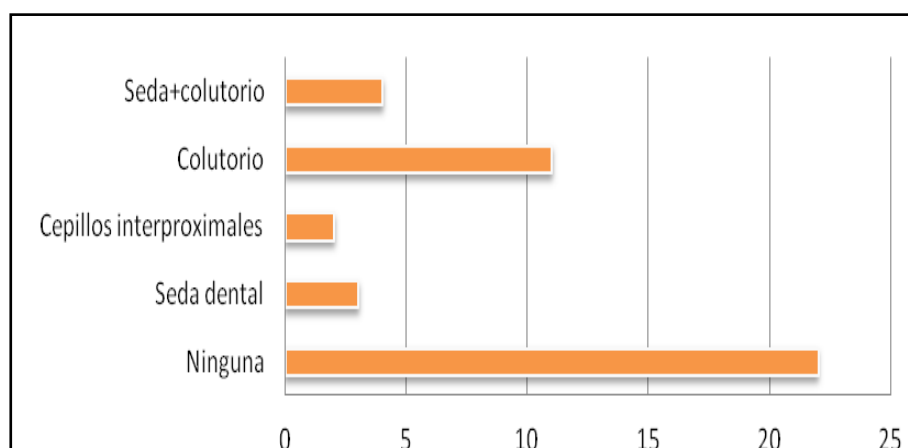


Figura 31: Medidas auxiliares de higiene oral de la muestra (n=42)



Tan solo un 23.8% de la muestra acudía de forma regular al dentista (cada 6-12 meses) frente al 76.2% restante que únicamente solicitaba atención odontológica cuando cursaba algún problema o dolor dental/oral. Ver resultados en Tabla 8.

En cuanto al hábito tabáquico, 20 de los sujetos de la muestra eran fumadores en el pasado (47.6%). De ellos, en el momento de la primera consulta en la clínica odontológica, 7 seguían siendo fumadores (16.7%) (Tabla 8).



5.3 Descripción del estado de salud bucodental de la muestra

La Tabla 9 recoge los resultados en cuanto a la media de dientes presentes en boca en los sujetos de la muestra, de los 32 dientes totales posibles en boca (teniendo en cuenta los cuatro cordales). Detalla además los dientes sanos, los obturados, los reparados con recidiva de caries u obturaciones filtradas, los restos radiculares, etc.

Se recopilan también los datos relativos al Índice CAOD, y los resultados del Índice Periodontal Comunitario (CPI) para los dientes diana (17, 16, 11, 26, 27, 36, 37, 31, 46 y 47).

Si analizamos los datos recogidos en la Tabla 9, tan sólo uno de los pacientes de la muestra era desdentado total (2.4%), y otros tres sujetos (7.14%) tenían menos de 6 dientes en boca. En el extremo opuesto, 5 pacientes (11.9%) contaban con todos los dientes (incluidos los cordales).

La media de dientes presentes de la muestra es del 22.2 ± 9.2 y de dientes sanos presentes en boca es de 19.7 ± 9.3 .

El Índice CAOD muestra una media de 15.5 ± 8.1 de hasta un máximo de 32. Los resultados dependían principalmente del número de dientes ausentes más que de los obturados o con caries, con un valor promedio de dientes ausentes es de 9.8 ± 9.2 (Ver detalles en Tabla 9).

El CPI de los dientes diana de la muestra, recogido en la Tabla 9, presenta una mayor media para valores de salud gingival (CPI = 0) con una media de 2.3 ± 2.9 sextantes, seguido de CPI = 1 con valores de 1.7 ± 2.0 sextantes y de CPI = 2 con 1.4 ± 2.2 sextantes.

Valorando en esos mismos dientes la movilidad dental según el Índice de Miller, obtenemos los valores promedio más altos ante la ausencia de movilidad, con cifras de 5.0 ± 3.7 sextantes promedio sin movilidad (Tabla 9).

Los índices funcionales analizados y recogidos en la Tabla 9 fueron:

- Índice de saliva basal, con resultados promedio de 0.9 ± 0.6 ml/min.
- Índice de placa, que en valores de porcentaje de dientes con placa sobre el número total de dientes en boca obtenemos un IP del 76.1% de media, teniendo en cuenta que una de las pacientes no fue considerada valorable ya que era totalmente edéntula.
- Índice de sarro, con resultados de hasta un 58% de media de superficies dentales con tártaro.



Tabla 9: Descripción del estado de salud bucodental de los pacientes de la muestra (n=42)

Variables	Media	Desviación estándar
Dientes presentes	22.2	9.2
Dientes sanos	19.7	9.3
Dientes Ausentes	9.8	9.2
Dientes con caries	2.3	2.6
Dientes restaurados sanos	3.4	3.8
Dientes restaurados con caries	0.9	1.3
Restos radiculares	0.4	1.6
CAOD	15.5	8.1
Nº de sextantes con dientes diana valorados con CPI máximo de:		
CPI=0	2.3	2.9
CPI=1	1.7	2.0
CPI=2	1.4	2.2
CPI=3	0.3	0.9
CPI=4	0.1	0.4
Movilidad=0	5.0	3.7
Movilidad=1	0.7	1.5
Movilidad=2	0.3	0.9
Movilidad=3	0.2	0.8
Ausentes	3.6	3.2
No registrados	0.6	2.2
Índices Funcionales		
Flujo salival basal (ml/min)	0.9	0.6
Índice de placa (%)	76.1	86.0
Índice de sarro (%)	58.0	68.4



Apreciamos en los resultados que recoge la Tabla10 que casi el 80% de la muestra no era portador de ningún tipo de prótesis removible (acrílica o esquelética). Dentro de los pacientes portadores de prótesis (n=9), tan sólo cuatro de ellos (44,4% de los portadores) portaba una prótesis bien ajustada, cinco con buena retención (55,6%) y seis de ellos siguieron las recomendaciones fielmente de retirar la prótesis durante el tratamiento (66,7%), al menos durante su estancia hospitalaria.

Los resultados en cuanto al uso y estado de rehabilitaciones bucodentales por medio de prótesis dental se recogen en las Figuras 32y 33 y en la Tabla 10 a continuación.

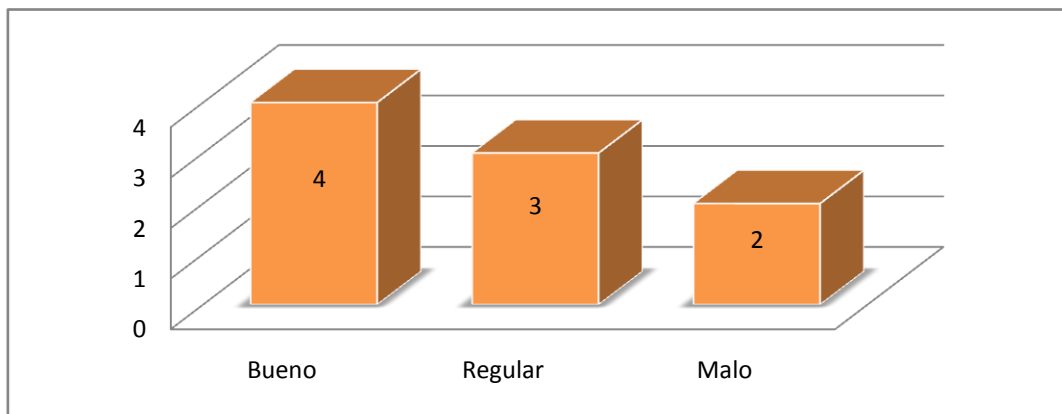


Figura 32: Ajuste de las rehabilitaciones protésicas de los portadores de prótesis de la muestra (n=9)



Figura 33: Irritación palatina en paciente que no retiró la prótesis durante su estancia hospitalaria.



Tabla 10: Descripción del estado protético de los pacientes de la muestra (n=42)

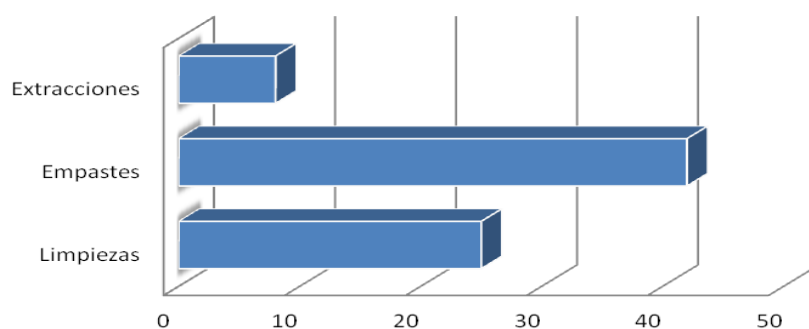
Variable	N	%
TIPO DE PRÓTESIS		
Ninguna	33	78.6
Acrílico bimaxilar	2	4.8
PC superior+Acrílico inferior	2	4.8
PC ¹ MAXILAR	1	2.4
Acrílico maxilar	1	2.4
Esquelético maxilar	1	2.4
Acrílico Sup+Esq ² inferior	1	2.4
PSI ³ bimaxilar	1	2.4
AJUSTE DE LA PRÓTESIS		
Sin Prótesis	33	78.6
Bueno	4	9.5
Regular	3	7.1
Malo	2	4.8
RETENCIÓN PROTÉTICA		
Sin Prótesis	33	78.6
Bueno	5	11.9
Regular	1	2.4
Malo	3	7.1
RETIRADA DE PRÓTESIS		
Sin Prótesis	33	78.6
Sí la retiraron	6	14.3
No la retiraron	2	4.8
Dato perdido	1	2.4
¹ PC; prótesis completa ² Esq; esquelético ³ PSI; prótesis sobre implantes		



5.4 Descripción de las necesidades de tratamiento y asistencia dental

Como se aprecia en la Tabla 11, de los 42 sujetos que conforman la muestra del estudio, siete de ellos (menos del 17% de la muestra) no necesitaron tratamiento dental ni asistencia odontológica (derivación a un especialista, receta médica, pruebas complementarias...) en la Clínica Odontológica Universitaria de la USAL.

Por otro lado tan sólo uno de los sujetos de la muestra (2.38%)(Ver Tabla 11), concretamente un varón, requirió tratamiento periodontal más profundo, con raspado y alisado radicular, y se le aconsejaron revisiones periódicas con su dentista habitual ya que presentaba un problema periodontal no controlado hasta el momento y bastante agresivo. Todo ello se registró y adjunto en un informe para su dentista habitual. Como dato a resaltar, tres de los pacientes de la muestra (7.14%) acudieron por primera vez al dentista el día de la primera visita realizada en la clínica odontológica para el proyecto.



Tratamiento	Extracciones	Obturaciones	Tartrectomía
N	8	42	25
%	10.7	56	33.3

Figura 34: Tratamientos odontológicos realizados a los sujetos de la muestra (n=42)

Tal y como se pretendía dentro de los objetivos del proyecto, treinta y dos de los 42 pacientes lograron un estado de salud bucodental óptimo antes de su ingreso hospitalario (76.2%). Los otros diez recibieron al menos el tratamiento considerado urgente o indispensable antes de la realización de la infusión, siempre que se pudiese realizar con suficiente antelación (23.8%).

En la Tabla 11 se desglosan al detalle los datos relativos a los tratamientos realizados, derivados, etc. Se realizaron un total de 75 tratamientos odontológicos. La Figura 34 muestra el total de cada tipo de tratamiento realizado en la Clínica Odontológica Universitaria a los pacientes de la muestra (n=42).



Tabla 11: Necesidades de tratamiento y asistencia dental en la Clínica Odontológica de los pacientes de la muestra (n=42)

NECESIDADES DE TTON	%	
NO	7	16.7
SÍ	35	83.3
COMPLETÓ TRATAMIENTO DENTAL BÁSICO ^a		
NO	10	23.8
SÍ	32	76.2
TRATAMIENTOS PERIODONTALES		
No	16	38.1
Limpieza	25	59.5
Raspados	1	2.4
NÚMERO DE OBTURACIONES REALIZADAS		
0	23	54.8
1	8	19.0
2	5	11.9
3	4	9.5
4	1	2.4
8	1	2.4
NÚMERO DE EXTRACCIONES		
0	36	85.7
1	5	11.9
3	1	2.4
TRATAMIENTOS PROTÉSICOS POSTPUESTOS		
No	30	71.4
Sí	12	28.6
NECESIDAD DE DERIVAR TRATAMIENTOS		
No	32	76.2
Sí	10	23.8
TRATAMIENTOS PERIO DERIVADOS		
No	42	100
NÚMERO DE OBTURACIONES DERIVADAS		
0	35	83.4
1	2	4.8
3	1	2.4
4	1	2.4
6	2	4.8
7	1	2.4
NÚMERO DE EXTRACCIONES DERIVADAS		
0	37	88.1
1	2	4.8
4	1	2.4
8	1	2.4
9	1	2.4
^a Se consideró terminado el tratamiento dental básico cuando se logró instaurar en el paciente un estado de salud bucodental considerado bueno.		



5.5 Datos previos al trasplante

5.5.1 Descripción de las variables basales de calidad de vida oral

La Tabla 12 muestra la valoración de la Calidad de Vida Oral (CVO) de los pacientes según los 14 ítems establecidos por el OHIP-14sp (Ver Material y Método) en un registro inicial realizado el día de la primera visita a la clínica odontológica.

El 78.6% de la muestra manifestó impacto en su CVO a través de alguno de dichos ítems, previamente al tratamiento mediante TPH/TMO.

Los ítems con mayor frecuencia de impacto fueron los número 5, 6, y 7 (*timidez, preocupación e insatisfacción con la alimentación que lleva*) según se recoge en los cuestionarios OHIP-14sp auto cumplimentados por los pacientes de la muestra con un registro de frecuencia de “muchas veces” de 2.4% para los tres ítems. Los ítems que le siguen en frecuencia de presentación como “bastantes veces”, detallados en la Tabla 12 son los correspondientes a *sensación de mal sabor e incomodidad a la hora de comer* (2 y 4), con una frecuencia de 4.8% igual para ambos ítems.

En el extremo opuesto se halla el último ítem; *totalmente incapaz de llevar una vida normal*, con un registro de 95.2% de frecuencia “nunca” (Tabla 12).

El 78.6% de la muestra que manifestó algún tipo de impacto en su CVO en la fase inicial del estudio (aún no se había realizado el TPH), lo hizo especialmente en la dimensión *Limitación Funcional* con un promedio de ítems con afectación de 0.4 ± 0.6 puntos, seguida de la dimensión dolor con valores de 0.3 ± 0.7 (Ver Tabla 13). Hay que tener en cuenta que más del 88% de la muestra estaba recibiendo o había recibido quimioterapia previamente en el momento de la consulta de este OHIP-14 inicial, como se detallaba previamente en la Tabla 13 correspondiente a la descripción de la patología tumoral de la muestra.



Tabla 12: Distribución porcentual (%) del impacto de la calidad de vida basal según los 14 ítems del OHIP-14 al inicio del estudio en la muestra (n=42)

Ítems	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
OHIP-14sp														
<i>Nunca</i>	90.5	40.5	54.8	64.3	83.3	81.0	83.3	88.1	88.1	88.1	92.9	90.5	90.6	95.2
<i>Rara Vez</i>	2.4	23.8	26.2	21.4	14.3	7.1	11.9	7.1	4.8	9.5	7.1	4.8	4.7	2.4
<i>Ocasionalmente</i>	7.1	31.0	19.0	9.5	0	9.5	2.4	4.8	7.1	2.4	0	2.4	4.7	0
<i>Bastantes Veces</i>	0	4.8	0	4.8	0	0	0	0	0	0	0	2.4	0	2.4
<i>Muchas Veces</i>	0	0	0	0	2.4	2.4	2.4	0	0	0	0	0	0	0

De los sujetos que manifestaron algún tipo de impacto (desde “rara vez” a “muchas veces”), un 69.7% indicaron una frecuencia de impacto igual o superior a 2 (“ocasionalmente”) en uno o varios ítems.

Tabla 13: Distribución del Impacto en calidad de vida por dimensiones del OHIP-14 al inicio del estudio en la muestra(n=42)

DIMENSIONES	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
<i>Limitación Funcional</i>	0.4	0.6
<i>Dolor</i>	0.3	0.7
<i>Discomfort Psicológico</i>	0.1	0.4
<i>Discapacidad Física</i>	0.1	0.4
<i>Discapacidad Psicológica</i>	0.1	0.4
<i>Discapacidad Social</i>	0.1	0.2
<i>Handicap</i>	0.1	0.3
<i>TOTAL (ítems con impacto)</i>	1.2	1.8



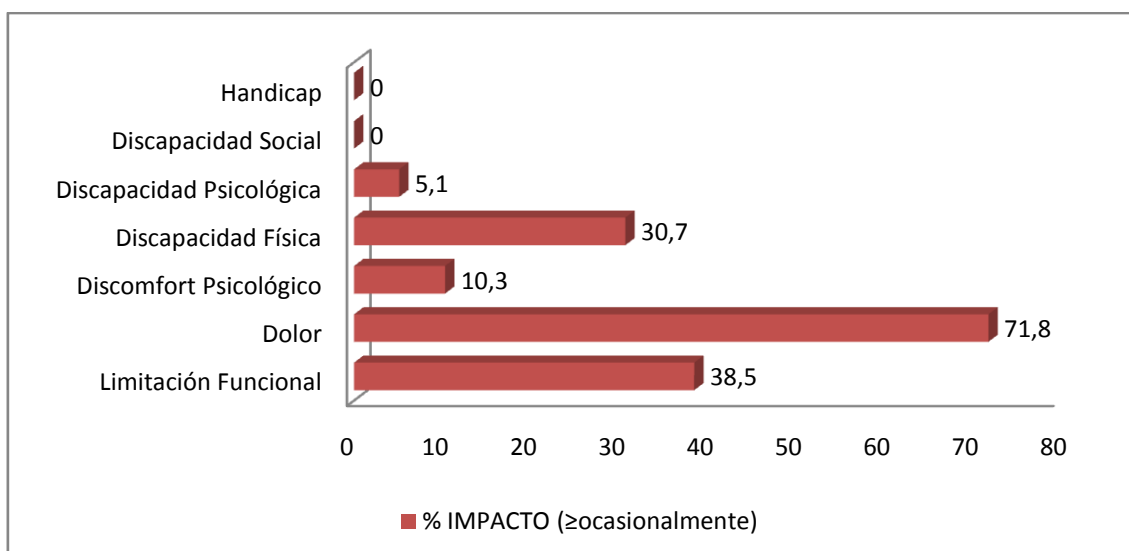


Figura 35: Distribución Porcentual del Impacto en CVO al inicio (antes del TPH).

La media de ítems con impacto registrada por sujeto fue de 1.2 ± 1.8 ítems, siendo la prevalencia de impacto global de 54.8% utilizando el umbral “ocasionalmente”, como se detalla en la Tabla 13.

Del 21.4% restante de la muestra que no manifestó impacto alguno en su CVO según los ítems registrados con el OHIP-14, lo que supone un total de nueve personas, ocho de ellos eran varones y sólo una mujer.

Como muestran los resultados en la Tabla 13, el porcentaje de impacto en CVO con una frecuencia considerable (mayor o igual a “*ocasionalmente*”) registró su valor mayor en la dimensión *limitación funcional* (35.8%), seguida de la dimensión *dolor* (33.3%).

5.5.2 Descripción de alteraciones orales previas al tratamiento oncológico

Durante la primera consulta odontológica, formaba parte de la historia clínica la recogida de datos sobre la frecuencia de aparición de lesiones orales (úlceras, llagas, etc.) antes de iniciar el tratamiento.

Teniendo en cuenta que más del 80% de la muestra recibió tratamiento oncológico previo a base de quimioterapia (ver Tabla 14), también se recogieron los datos relativos a la frecuencia y tipo de lesiones orales y de alteraciones subjetivas en la cantidad/tipo de saliva. Dichos resultados se detallan en la Tabla 14 a continuación.



Se observa en dicha tabla que la mitad de la muestra no apreció alteraciones orales previas de ningún tipo, ni durante un estado de salud general considerado normal, ni como consecuencia de un tratamiento quimioterápico previo y asociado al posterior trasplante (Tabla14).

Tabla 14: Frecuencia y tipos de alteraciones mucosas/salivares previas de la muestra (n=42)

Variable	N	%
<i>Frecuencia de lesiones orales previas en condiciones normales de salud ^a.</i>		
Nunca	25	59.5
Rara vez	14	33.3
Ocasionalmente	3	7.1
<i>Ulceras/Micosis Previas por haber recibido tratamiento con citostáticos durante varios ciclos de quimioterapia.</i>		
Ninguna	30	71.4
Ulceras	5	11.9
Micosis	4	9.5
Ambas	3	7.1
<i>Alteraciones salivares previas asociadas al tratamiento con citostáticos.</i>		
Ninguna	21	50.0
Xerostomía	4	9.5
Disgeusia	8	19.0
Ambas	9	21.4
^a Condiciones normales de salud: estado de salud antes de la aparición de la sintomatología de la enfermedad, del diagnóstico y/o del inicio de cualquier tipo de tratamiento antineoplásico.		



5.6 Datos posteriores al trasplante

5.6.1 Descripción de la prevalencia y promedio de impacto en CVO por dimensiones del OHIP-14sp registrado después del trasplante

De los 42 sujetos de la muestra inicial, tres de ellos se “perdieron” durante el estudio; uno de ellos falleció durante el tratamiento mediante TPH y otros dos no llegaron a ser sometidos a trasplante durante el tiempo que se prolongó el estudio. Por lo que la muestra valorada tras el trasplante es de 39 sujetos (n=39). De los 39 sujetos, 36 (92,3%) registraron algún tipo de impacto en términos de CVO.

Los ítems con mayor frecuencia de impacto registrado, con una valoración de “muchas veces”, fueron los 2, 4 y 6 (*sensación de mal sabor, incomodidad a la hora de comer y preocupación*), siendo la *sensación de mal sabor* el ítem con mayor porcentaje obtenido en dicha valoración (10.3%) (Ver Tabla 15). Aquellos que, según los propios pacientes, mostraron una frecuencia de impacto de “bastantes veces” superior al resto fueron los ítems 2, 3, 4 y 7 (*sensación de mal sabor, sensación de molestia/dolor, incomodidad para comer e insatisfacción con la alimentación que lleva*) tal y como se muestra en la Tabla 15, siendo en este caso la *insatisfacción con la alimentación* el que mayor porcentaje reflejó (17.9%).

Tabla 15: Distribución porcentual (%) del impacto de la calidad de vida basal según los 14 ítems del OHIP-14 en la muestra (n=39) tras recibir tratamiento asociado TPH.

OHIP-14sp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
<i>Nunca</i>	87.2	35.9	51.3	48.7	97.4	92.3	71.8	87.2	94.9	100	100	100	100	100
<i>Rara Vez</i>	12.8	25.6	20.5	7.7	0	0	5.1	5.1	0	0	0	0	0	0
<i>Ocasionalmente</i>	0	15.4	15.4	25.6	2.6	5.1	5.1	7.7	5.1	0	0	0	0	0
<i>Bastantes Veces</i>	0	12.8	12.8	15.4	0	0	17.9	0	0	0	0	0	0	0
<i>Muchas Veces</i>	0	10.3	0	2.6	0	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0

¹N=39 porque tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio.

Cabe destacar en la Tabla 15 que el 100% de sujetos no manifestó impacto alguno en los ítems 10, 11, 12, 13 y 14 en la valoración de CVO registrada a los 7-10 días de la infusión. Dichos ítems son; *vergüenza/lástima, susceptibilidad/irritabilidad con los demás, alteración de*



sus tareas/ocupaciones habituales, sensación de tener una vida menos satisfactoria y sentirse totalmente incapaz de llevar una vida normal.

Una vez realizado el tratamiento hospitalario, más del 92% de la muestra manifestó impacto en términos de CVO en alguna de sus dimensiones, especialmente en los cuatro primeros ítems y en el séptimo, lo que conlleva un mayor impacto en las dimensiones de *Limitación Funcional*, *Dolor* y *Discapacidad Física*. Los resultados se reflejan en la Tabla 16.

De los 36 pacientes que manifestaron afectación en su CVO, indicaron mediante la auto cumplimentación del OHIP-14sp que la frecuencia de dicho grado de afectación en términos de CVO era ocasional o más frecuente en todos ellos salvo en seis sujetos (83.3% del 92% afectado).

La dimensión con mayor media de impacto por sujeto fue la dimensión *Dolor*, (Tabla 16), con una media de 0.7 ± 0.8 y una prevalencia de impacto del 71.8%. La media de ítems afectados de forma al menos ocasional, por sujeto, es de 1.5 ± 1.3 ítems. En cuanto a la dimensión con mayor porcentaje de impacto con una frecuencia igual o superior a ocasionalmente fue la dimensión *Dolor* (71.8%), seguida de la *Limitación Funcional* (38.5%) y posteriormente la *Discapacidad Física* (30.7%) como se puede apreciar en la Tabla 16.

La prevalencia de impacto post-trasplante fue de 76.2% y el nivel de impacto fue de 1.6 ± 1.3 ítems afectados al menos de forma ocasional.

Tabla 16: Distribución del Impacto en calidad de vida por dimensiones del OHIP-14 en la muestra de estudio (n=39) tras el TPH

DIMENSIONES OHIP-14sp	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
<i>Limitación Funcional</i>	0.4	0.5
<i>Dolor</i>	0.7	0.8
<i>Discomfort Psicológico</i>	0.1	0.3
<i>Discapacidad Física</i>	0.3	0.5
<i>Discapacidad Psicológica</i>	0.1	0.2
<i>Discapacidad Social</i>	0	0
<i>Handicap</i>	0	0
<i>TOTAL (ítems con impacto)</i>	1.6	1.3
¹ N=39 porque tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio.		



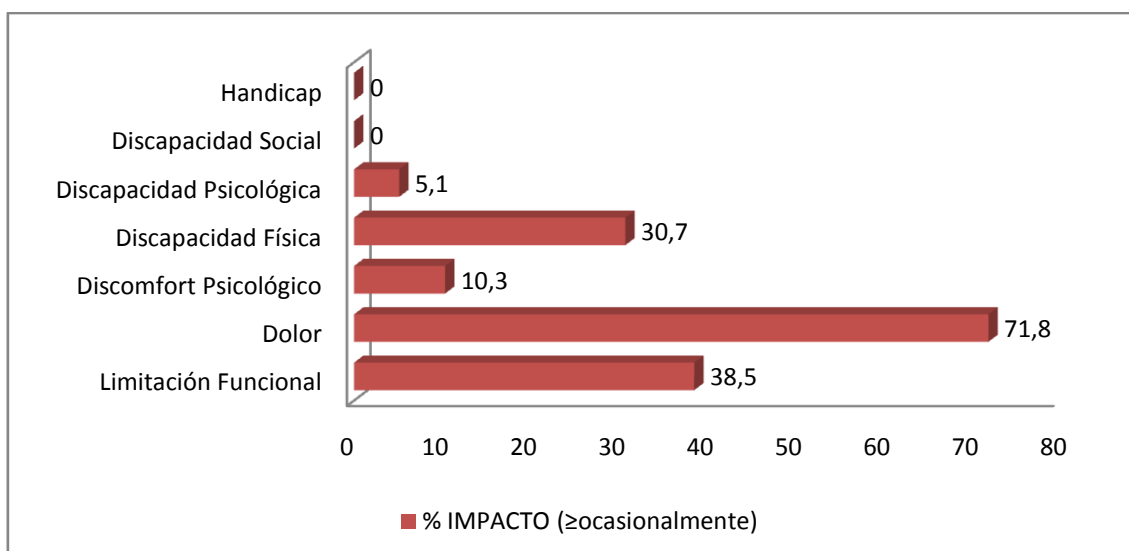


Figura 36: Distribución porcentual del Impacto en CVO tras el TPH.

5.6.2 Cambio en el impacto de CVO tras el seguimiento

La Tabla 17 muestra la prevalencia de impacto en la muestra clasificada por ítems del OHIP-14 sp realizado en la primera consulta a la clínica odontológica (inicial) y del OHIP-14sp registrado a los 7-10 días de la realización del trasplante. Observamos que algunos resultados del cambio ofrecen valores negativos (ítems 1, 6, 9, 10, 12, 13 y 14). Esto indica que fue un porcentaje menor el de sujetos de la muestra final (n=39) el que manifestó impacto en esos ítems con respecto al porcentaje de sujetos de la muestra inicial (n=42).

Tabla 17: Prevalencia de impacto (%) por ítem del cuestionario OHIP-14sp

OHIP-14sp	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Inicial (n=42)	7.1	35.8	19	14.3	2.4	11.9	4.8	4.8	7.1	2.4	0	4.8	4.7	2.4
Post-tratamiento (n=39¹)	0	38.5	28.5	41	2.6	7.7	23	7.7	5.1	0	0	0	0	0
Cambio (final –inicial)	-7.1	2.7	9.5	26.7	0.2	-4.2	18.2	2.9	-2	-2.4	0	-4.8	-4.7	-2.4

¹ N=39 porque tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio.



De una manera más visual, las Figuras 37 y 38 muestran, en orden creciente, los ítems según su prevalencia de impacto en la CVO de los sujetos de la muestra, antes y después de la fase de infusión de las células hematopoyéticas.

Los valores obtenidos tras la comparación del segundo cuestionario OHIP-14 realizado (tras el TPH) con el primer cuestionario cumplimentado al inicio del tratamiento, reflejan los resultados detallados en porcentaje en la Tabla 18 que se muestra a continuación. Observamos en los resultados que ofrece dicha tabla que la mayoría de los pacientes están igual o peor en términos de CVO tras el TPH que antes de éste (la prevalencia de impacto del 78,6% pasó a ser 92,3% tras el TPH). El resultado más positivo analizando cada dimensión de manera individual es que un 15.4% manifestó mejoría a la semana del trasplante en cuanto a la *Limitación Funcional*.

En términos generales, un 43.6% de la muestra manifestó encontrarse peor a los 7-10 días del trasplante que al inicio, en cuanto a términos de CVO. Un 33.3% registró sentirse igual, y más del 23% mejor tras el tratamiento, en cuanto a calidad de vida oral se refiere (ver Tabla 18).

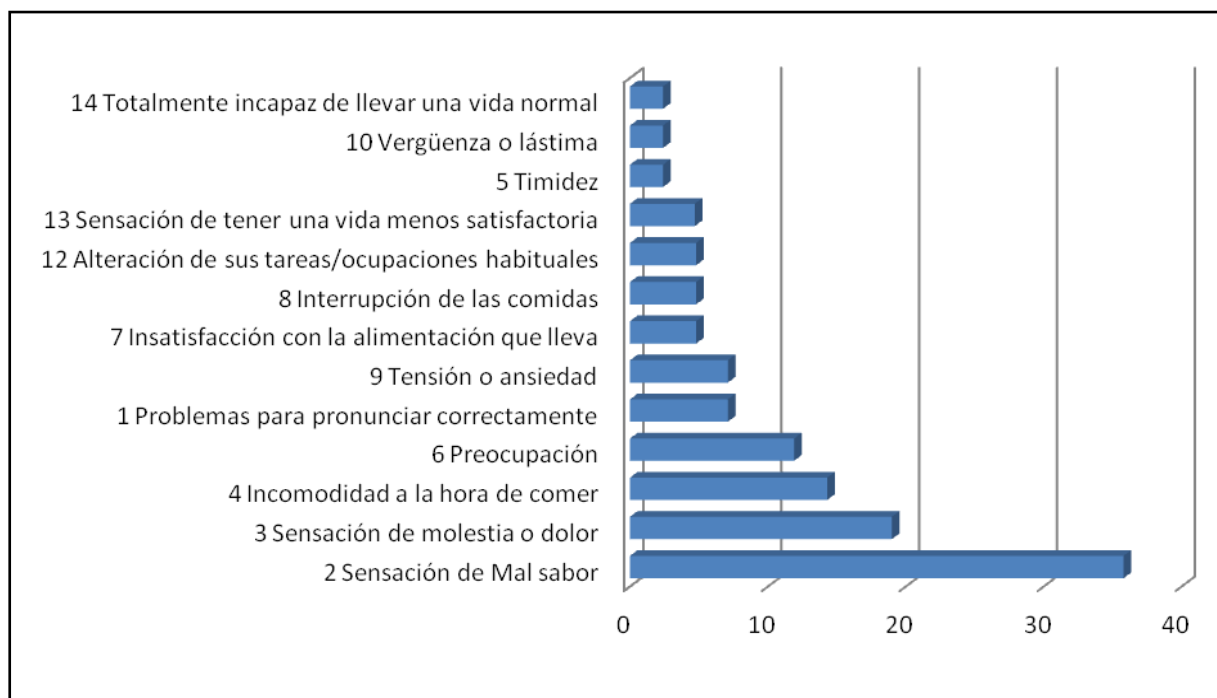


Figura 37: Ítems con mayor prevalencia de impacto en el registro OHIP-14sp pre-TPH de la muestra (n=42).



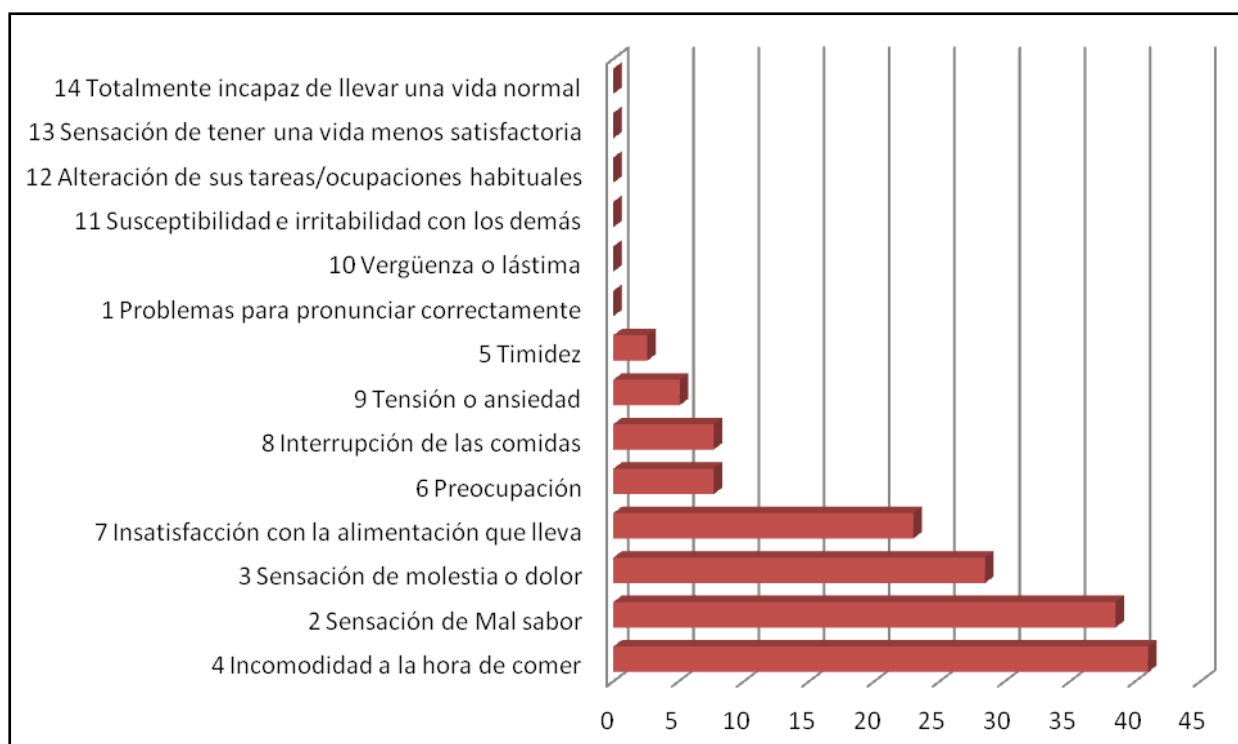


Figura 38: Ítems con mayor prevalencia de impacto en el registro OHIP-14sp post-TPH de la muestra (n=39).

Las dos dimensiones que mayor variabilidad muestran en cuanto al grado de impacto son el *dolor* y la *discapacidad física*, mientras que variables como el *Handicap*, la *discapacidad social* y la *discapacidad psicológica* se mantienen bastante estables tras el proceso (entre el 92-95% de los pacientes se mantienen igual en lo que se refiere a esas dimensiones tal y como se detalla en la Tabla 18).

El cambio en el impacto en CVO de la muestra tras el TPH se calculó restando los datos obtenidos en el OHIP-14sp inicial menos los resultados del OHIP-14sp registrado tras el trasplante.



Tabla 18: Cambio en el impacto en la calidad de vida oral de la muestra por dimensiones del OHIP-14 tras el seguimiento (n=39¹)

DIMENSIONES	PEOR (%)	IGUAL (%)	MEJOR (%)
<i>Limitación Funcional</i>	15.4	69.2	15.4
<i>Dolor</i>	38.5	53.8	7.7
<i>Discomfort Psicológico</i>	7.7	82.1	10.3
<i>Discapacidad Física</i>	30.8	61.5	7.7
<i>Discapacidad Psicológica</i>	2.6	92.3	5.1
<i>Discapacidad Social</i>	0	94.9	5.1
<i>Handicap</i>	0	92.3	7.7
<i>TOTAL (ítems con impacto)</i>	43.6	33.3	23.1
¹ N=39 porque tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio.			

5.6.3 Descripción de las complicaciones/alteraciones orales tras el TPH

Los datos referentes a las complicaciones o consecuencias orales provocadas por el proceso de infusión de las células hematopoyéticas, con la fase de acondicionamiento previa del paciente asociada, se registraron a los 7-12 días pasada la fecha del trasplante en sí.

Considerando la mucositis y la micosis como principales *complicaciones orales* y la xerostomía y/o la disgeusia como principales *consecuencias o alteraciones* a nivel oral obtenemos los resultados que muestran las tablas a continuación (Ver Tabla 19 y Tabla 20).

Según indican los resultados, casi un 70% no manifestó mucositis (Grado 0 de presentación). Tan sólo dos de ellos manifestaron úlceras extensas (Grado III) en la boca en algún momento de la fase aguda post-tratamiento hospitalario. No se dio ningún caso de mucositis de Grado IV.

De los 12 pacientes que manifestaron mucositis (30.77%), observamos en los resultados recogidos en la Tabla 19 que en 9 de ellos (75% de los sujetos con mucositis) sólo cursó con pequeñas molestias, y tan sólo en uno (8.33% de los doce sujetos con mucositis) de ellos alcanzó un grado de dolor que hizo necesario el tratamiento con analgésicos (Ver Tabla 19).



El grado de dolor se registró en todos los pacientes, independientemente de que manifestaran de forma objetiva o subjetiva mucositis y que se pudiese apreciar justo el día de la revisión hospitalaria la lesión ulcerosa en un momento “activo”. De los siete pacientes que manifestaron mucositis con algún grado de molestia o dolor (17.9%), sólo uno de ellos registró el grado máximo de dolor (requirió analgesia) mientras que los otros seis manifestaron dolor soportable (en dos de los sujetos) o molestias (moderadas o ligeras). Todos estos datos se recogen en la Tabla 19.



Figura 39: Diagnóstico hospitalario de micosis oral.

En cuanto a la micosis se registran tanto los casos diagnosticados por un profesional del centro hospitalario los realizados por la odontóloga investigadora en el proyecto (Fig.39). Las cifras obtenidas se recogen en la Tabla 19.

Tabla 19: Complicaciones orales a los 7-12 días del tratamiento hematopoyético en los pacientes seguidos de la muestra (n=39¹)

Grado de Mucositis (n=39 ¹)	N	%
O. Ninguno	27	69,2
I. Escozor con o sin Eritema, sin dolor	5	12,8
II. Eritema con dolor y ligera ulceración	5	12,8
III. Úlceras extensas	2	5,1
IV. Ulceración severa. Impide ingesta oral.	0	0



Dolor (n=39¹)		
No dolor	23	59,0
Pequeñas molestias	9	23,1
Molestias	1	2,6
Dolor soportable	5	12,8
Dolor que requiere analgesia	1	2,6
Micosis (n=37²)		
No	27	73,0
Sí, según la investigadora	6	16,2
Sí, según el centro hospitalario	4	10,8
¹ N=39; tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio. ² N=37; dos de los sujetos de la muestra requerían respiración por medio de bombona de oxígeno, lo cual no permitió explorar la cavidad oral para poder apreciar o no la presencia de micosis.		

Los datos analizados en cuanto a consecuencias orales indican que tan sólo un 10.3% de la muestra no manifestó sensación de boca seca, mientras que alrededor del 38% manifestaron mucha o muchísima sensación subjetiva de sequedad de boca (ver Tabla 19).

Tabla 20: Consecuencias a nivel oral tras 7-12 días de tratamiento en los pacientes seguidos de la muestra (n=39a)

Xerostomía (n=39^a)	N	%
Nada	4	10.3
Poco	20	51.3
Mucho	13	33.3
Muchísimo	2	5.1



Disgeusia (n=30^b)	N	%
Nada	12	40.0
Poco	6	20.0
Mucho	9	30.0
Muchísimo	3	10.0
	Media (ml/min)	Desviación Estándar
Flujo salival basal	0.65	0.54

^a N=39 porque tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio.

^b N=30; de los 39 sujetos valorados tras el trasplante, 9 de ellos no pudieron seguir una alimentación habitual por vía oral, por lo que no podían apreciar las posibles alteraciones en el sentido del gusto.

Se evaluó la disgeusia en 30 de los 39 pacientes de la muestra final, en aquellos que pudieron llevar una alimentación sólida/líquida por vía oral tras el TPH. Un 40% no notaron cambio significativo en ese aspecto, mientras que un 10% lo llegó a notar diariamente muchísimo (Tabla 20).

La Tabla 20 recoge también los resultados relativos a la recolección de saliva No estimulada durante esta fase del proceso. Las cifras dan valores de media inferiores a 1ml/min, pero superiores a 0.1ml/min, que es cuando se considera una xerostomía o hiposalivación objetiva.

5.6.4 Principales causas de impacto en la calidad de vida de la muestra

Durante la visita hospitalaria para la revisión bucodental y de las posibles consecuencias orales del trasplante, además de registrar el impacto en CVO según el OHIP-14sp se preguntó a cada paciente cuál consideraba que había sido el motivo que más había repercutido tanto en su calidad de vida general (cansancio, náuseas...) como en su CVO durante el tiempo que había transcurrido tras el trasplante. Se registraba también la puntuación, en cuanto al grado de severidad, del impacto que dicho motivo causaba en su CV/CVO (0= nada, 10=máximo grado de severidad).



- En Calidad de Vida General

Según los resultados obtenidos, detallados en la Tabla 21, la principal causa de impacto negativo en la calidad de vida general de los pacientes de la muestra tras recibir el tratamiento antineoplásico fueron los *síntomas gástricos* (si unimos las náuseas y vómitos al tipo de *alimentación*) manifestados en un 40% de la muestra, seguido del *cansancio* (28.2%).

El parámetro con mayor valor promedio de impacto, ligeramente superior a los demás posibles factores causantes, fue el parámetro *alimentación*, con una puntuación media de 8.4 ± 0.9 en un rango de 0 a 10. En cuanto a porcentaje de la muestra, el motivo que a mayor número de sujetos afectó como causa principal de impacto en CV general fueron igualmente el *cansancio* y los *síntomas gástricos* (28.2% en ambos casos) como se puede ver en la Tabla 21.

- En Calidad De Vida Oral

No hay diferencias significativas entre el impacto provocado por las distintas y posibles causas con repercusión a nivel oral (Tabla 22). Observamos en dicha Tabla que siete de los 39 sujetos de la muestra (18%) no manifestaron ningún tipo de dolencia oral desde el procedimiento hospitalario hasta el momento de la encuesta. El motivo de mayor prevalencia de impacto fue el *Dolor o molestias* (ambas causas conjuntamente afectan a un 17.9%), *mal sabor* (15.4%), seguido por la *alimentación* (12.8%) y el *dolor* (12.8%).

En cuanto a promedio de impacto, el motivo con mayor severidad de impacto de media fue el *mal sabor* (6.8 ± 2.1), seguido de la *alimentación* (6.6 ± 2.2) y en tercer lugar la *sequedad oral* (5.8 ± 1).



Tabla 21: Causa principal de impacto en la calidad de vida general de la muestra tras el tratamiento antineoplásico (n=39)

MOTIVO DE IMPACTO	N	%	Promedio de impacto
<i>Ninguna</i>	1	2.6	0±0
<i>Dolores</i>	4	10.3	6.25±1.7
<i>Tiempo</i>	3	7.7	8.3±2.1
<i>Miedo</i>	2	5.1	6.5±2.1
<i>Cansancio</i>	11	28.2	6.9±1.4
<i>Síntomas Gástricos</i>	11	28.2	7.7±1.6
<i>Alimentación</i>	5	12.8	8.4±0.9
<i>Síntomas Cutáneos</i>	1	2.6	0±0
<i>Cefaleas</i>	1	2.6	0±0
<i>Severidad de impacto en una escala de 0-10</i>	7.2±0.2		

¹N=39 porque tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio.

Tabla 22: Causa principal de impacto en la CVO de la muestra tras el tratamiento antineoplásico (n=39)

MOTIVO	N	%	Promedio de impacto
<i>Ninguno</i>	7	17.9	0±0
<i>Sequedad</i>	4	10.2	5.7±1.0
<i>Dolor</i>	5	12.8	7±2.8
<i>Heridas</i>	1	2.6	4.0±0
<i>Encías doloridas</i>	3	7.7	5.7±1.5
<i>Alimentación</i>	5	12.8	6.6±2.2
<i>Mal Sabor</i>	6	15.4	6.8±2.1
<i>Cándidas</i>	3	7.7	4.7±2.1
<i>Molestias al tragar</i>	4	10.2	4.3±2.9
<i>Infección Oral</i>	1	2.6	4.0±0
<i>Severidad de impacto en una escala de 0-10</i>	4.8±3.0		

¹N=39; tres de los sujetos de la muestra inicial (n=42) se “perdieron” a lo largo del proyecto, bien por defunción o por no haber sido realizado el trasplante a lo largo del tiempo del estudio.



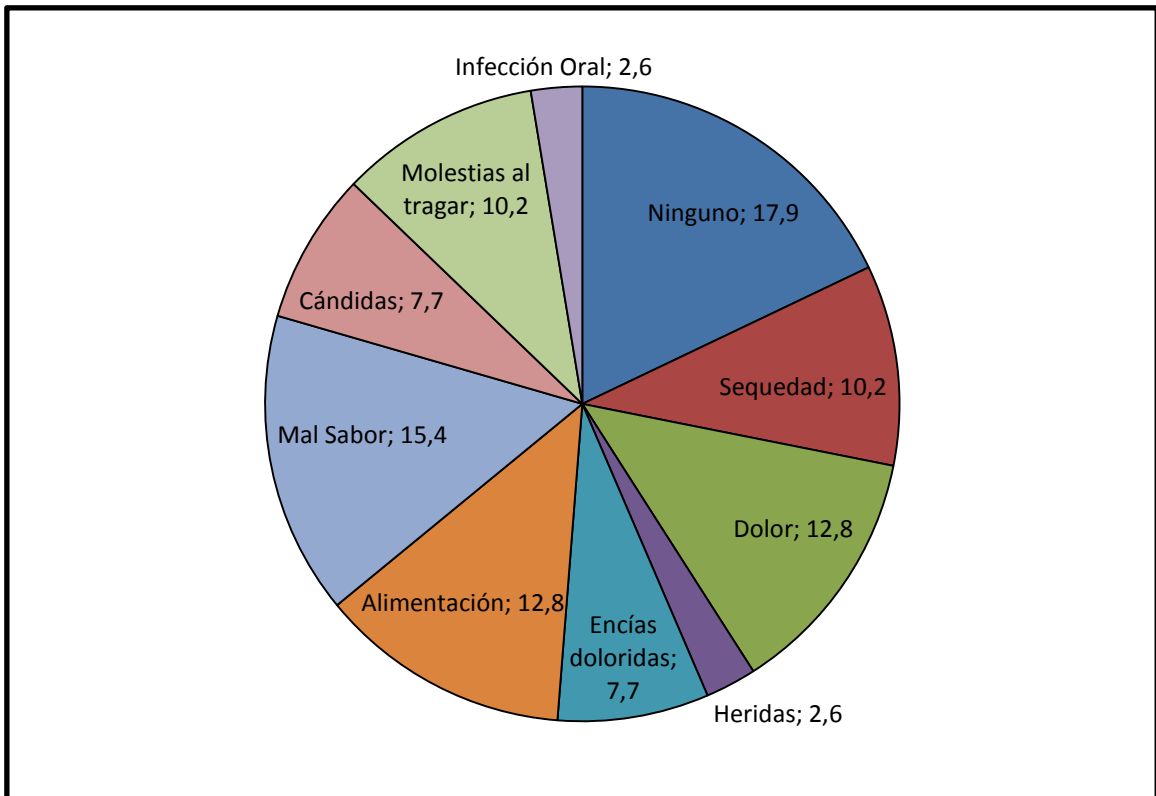


Figura 40: Descripción porcentual de las causas de impacto en CVO en la muestra tras el TPH.



5.7 Análisis estadístico de la muestra en función del protocolo de ensayo seguido

5.7.1 Análisis sociodemográfico y del abordaje terapéutico de la patología tumoral. Comparación en función del protocolo de ensayo asignado

Analizando el tamaño y distribución de los sujetos de la muestra en función del protocolo de ensayo propuesto para cada grupo, observamos tal y como se refleja en la Tabla 23, que no hay diferencias significativas entre protocolos de ensayo (Chi cuadrado) ni en términos sociodemográficos ni en términos del abordaje terapéutico a su patología tumoral (tipo de trasplante, quimioterapia previa, trasplante previo, etc.).

Tampoco la media de edad de los grupos entre las cohortes; Clorhexidina (CLX): 47.1±14.9 años, Tatum Verde® (Tatum): 54.8±12.0 años y grupo control: 53.6±12.4 años. (Ver Tabla 23).

5.7.2 Análisis y comparación de las variables conductuales en función del protocolo de ensayo asignado

En cuanto a las medidas conductuales de higiene oral diarias seguidas por los pacientes de la muestra en función del protocolo de ensayo al que pertenecen, no hay diferencias significativas entre los distintos grupos según el método Chi cuadrado. (Ver Tabla 24).

Pese a no ser diferencias significativas estadísticamente, se aprecia en los resultados mostrados en la Tabla 24 que un porcentaje ligeramente superior en el grupo de CLX (75%) cepillaba sus dientes de dos a tres veces diarias frente a los otros grupos (Tatum; 64.3% y Control 58.3%).

El número de pacientes fumadores hasta el momento del tratamiento es muy similar entre los tres grupos (2-3 sujetos en cada grupo). Igualmente es muy similar el número de sujetos de cada grupo que únicamente acude al dentista motivado por problema o dolor oral, y no de manera preventiva y/o regular.

Para consultar nuevamente los distintos protocolos de ensayo, consultar Anexo IX en el apartado 9.9, o el apartado de procedimiento (4.3.1) en Material y Método.



Tabla 23: Comparación sociodemográfica y del abordaje terapéutico de la patología tumoral de la muestra en función del tipo de protocolo asignado (n=42)

	CLX (n=16)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=12)
Variabes	N(%)	N(%)	N(%)
<i>Genero</i>			
Hombre	7(43.8)	9(64.3)	8(66.7)
Mujer	9(56.3)	5(35.7)	4(33.3)
<i>Edad</i>			
<50 años	9(56.3)	3(21.4)	4(33.3)
50-65 años	6(37.5)	9(64.3)	6(50.0)
>66 años	1(6.3)	2(14.3)	2(16.7)
<i>Residencia</i>			
Salamanca	9(56.3)	9(64.3)	4(33.3)
Otras	7(43.8)	5(35.7)	8(66.7)
<i>Trasplante</i>			
Autólogo	7(43.8)	8(57.1)	7(58.3)
Alogénico	9(56.3)	6(42.9)	5(41.7)
<i>Trasplante previo</i>			
No	12(75.0)	11(78.6)	11(91.7)
Sí	4(25.0)	3(21.4)	1(8.3)
<i>Quimio Previa</i>			
No	3(18.8)	0(0.0)	2(16.7)
Sí	13(81.3)	14(100.0)	10(83.3)
Comparación intergrupos mediante Chi Cuadrado			



Tabla 24: Comparación de variables conductuales en función del tipo de protocolo asignado en la muestra (n=42)

	CLX (n=16)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=12)
VARIABLES	N(%)	N(%)	N(%)
<i>Cepillado dental</i>			
<1 vez/día	1(6.3)	0(0.0)	1(8.3)
1 vez al día	3(18.8)	5(35.7)	4(33.3)
2-3 veces día	12(75.0)	9(64.3)	7(58.3)
<i>Medidas auxiliares de higiene</i>			
Ninguna	7(43.8)	6(42.9)	9(75.0)
Alguna/s	9(56.3)	8(57.1)	3(25.0)
<i>Patrón de visitas al dentista</i>			
Motivado por problema	11(68.8)	11(78.6)	10(83.3)
Regular	5(31.3)	3(21.4)	2(16.7)
<i>Hábito tabáquico pasado</i>			
No fumador	11(68.8)	10(71.4)	7(58.3)
Fumador	5(31.3)	4(28.6)	5(41.7)
<i>Hábito tabáquico actual</i>			
No fumador	14(87.5)	12(85.7)	9(75.0)
Fumador	2(12.5)	2(14.3)	3(25.0)
Comparación intergrupos mediante Chi Cuadrado			



5.7.3 Análisis del estado de salud oral de la muestra y comparación en función del protocolo asignado

La salud oral fue similar entre los distintos grupos, con un CAOD promedio que oscilaba entre 14.4 ± 7 del Tatum hasta el 16.5 ± 9.9 del CLX como valores promedio.

El estado periodontal en general también es similar, ver Tabla 25, donde la mayoría se sujetos no tenía movilidad dental, desde 4 ± 3.8 sextantes promedio en el grupo CLX hasta 5.7 ± 3.3 sextantes en el grupo control.

En los tres grupos experimentales la mayoría de los sextantes fueron valorados con CPI igual a cero, que indica salud gingival, tal y como se aprecia en la Tabla 25.

A la vista de la Tabla 25 se observa que sólo el índice de placa registrado en la primera consulta odontológica del estudio tiende a ser significativamente superior en el grupo que siguió el protocolo utilizando Tatum, frente al grupo que utilizó CLX. Aunque no llega al nivel de significación estadística utilizado comúnmente ($p < 0,05$).

Teniendo en cuenta la media de cada grupo, se observan resultados llamativos pero no significativos estadísticamente en variables como el Índice de Sarro, con una media algo inferior en el grupo que utilizó CLX frente al resto (Tabla 25). En esta misma tabla se observa cierta discrepancia en el número promedio de dientes presentes o ausentes, siendo mayor el número de dientes ausentes en el Grupo de CLX; 11.5 ± 10.9 .

El grupo en el que mayor número de sujetos era portador de prótesis es el de Tatum (28.6%).

5.7.4 Necesidades de tratamiento dental de la muestra. Comparación en función del protocolo asignado

No hay diferencias significativas en cuanto al perfil de asistencia de los pacientes de cada cohorte, ni en las necesidades del tratamiento dental. El análisis de los resultados se muestra en la Tabla 26 a continuación.

Siete de los pacientes no precisaban tratamiento odontológico alguno para lograr un estado de salud bucodental óptimo. Lograr dicho estado de salud oral era uno de los objetivos perseguido en este proyecto, necesitasen o no para ello tratamiento dental. Por ello, estos 7 sujetos de la muestra fueron incluidos dentro del grupo de pacientes que si finalizó el tratamiento odontológico básico previamente al trasplante, ya que contaban desde un principio con las condiciones orales óptimas requeridas para considerar el tratamiento odontológico básico como finalizado.



Tabla 25: Comparación del estado de salud oral de la muestra, en función del tipo de protocolo asignado en la muestra (n=42)

	CLX (n=16)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=12)
VARIABLES	media(sd)	media(sd)	media(sd)
<i>Dientes</i>			
Presentes	20.5(10.9)	23.6(8.0)	23.0(8.4)
Sanos	18.7(11.2)	19.4(8.5)	21.4(7.8)
Cariados	1.9(2.7)	3.3(2.6)	1.6(2.5)
Obturados	3.0(3.7)	2.8(2.5)	4.8(4.9)
Ausentes	11.5(10.9)	8.4(8.0)	9.0(8.4)
CAOD	16.5(9.9)	14.4(7.0)	15.3(6.9)
<i>Estado Periodontal</i>			
CPI=0	2.3(2.9)	2.4(3.6)	2.3(2.3)
CPI=1	0.9(1.0)	2.2(2.5)	2.0(2.3)
CPI=2	1.4(2.4)	1.5(2.0)	1.3(2.4)
CPI=3	0.6(1.4)	0.1(0.3)	0.1(0.3)
CPI=4	0.1(0.3)	0.3(0.6)	0.1(0.3)
Movilidad 0	4.0(3.8)	5.5(3.9)	5.7(3.3)
Movilidad 1	0.8(1.2)	1.0(2.1)	0.3(0.5)
Movilidad 2	0.6(1.4)	0.2(0.4)	0.2(0.4)
Movilidad 3	0.1(0.3)	0.4(1.3)	0.0(0.0)
<i>Estado protético</i>			
Dentaduras (%)	18.8(40.3)	28.6(46.8)	16.7(38.9)
<i>Índices</i>			
Placa (%)*	30.2(29.6)	57.0(33.8)	38.0(34.8)
Sarro (%)	49.1(85.0)	60.0(49.5)	65.9(70.5)
Flujo Salival Basal (ml/min)	0.7(0.4)	1.0(0.7)	1.1(0.8)
*Tendencia a la significación estadística tras la comparación intergrupos mediante ANOVA(F=2.56; gl=2; p=0.09)			



Tabla 26: Comparación las necesidades de tratamiento dental de la muestra, en función del tipo de protocolo asignado (n=42)

	CLX (n=16)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=12)
Variables	N(%)	N(%)	N(%)
Necesidades de tratamiento dental previas al trasplante			
No	4(25.0)	1(7.1)	2(16.7)
Si	12(75.0)	13(92.9)	10(83.3)
Tratamiento dental básico ¹ completo previo al trasplante			
No	3 (18.8)	4 (28.6)	0
Si	13 (81.3)	10 (71.4)	12 (100%)
¹ Tratamiento dental básico: obturaciones, extracciones, tratamiento periodontal....imprescindibles para lograr un estado bucodental sano y óptimo previo al trasplante.			

En el grupo Control se completaron las necesidades de tratamiento antes del trasplante (Tabla 26) en los doce sujetos del grupo (100%); tanto en los diez que lo precisaron como en los dos que presentaron desde un inicio un estado saludable de salud bucodental, mientras que en el grupo Tatum, de los 13 pacientes que desde un principio se diagnosticó que requerían algún tipo de tratamiento odontológico (92.9%), 10 de ellos lograron un saneamiento bucodental previamente al trasplante Tabla 26.

En el grupo de la CLX, de los doce miembros que necesitaron tratamiento dental, tres de ellos no completaron el tratamiento dental básico (Ver Tabla 26).

5.7.5 Registros previos al tratamiento mediante TPH

- *Frecuencia y tipo de alteraciones orales registradas previas al trasplante. Comparación en función del protocolo asignado.*

Existe una tendencia evidente ($\chi^2=4.8$; $gI=2$; $p=0.09$) a una mayor incidencia de lesiones funcionales (disgeusia y xerostomía) en el grupo que posteriormente recibió Tatum frente a los otros grupos, especialmente frente al grupo CLX. Concretamente en el grupo Tatum un 35.7% refirió disgeusia y un 28.6% refirió disgeusia y xerostomía, frente al 12.5% y 12.5% respectivamente del grupo CLX. Ver Tabla 27 a continuación.



Tabla 27: Comparación de la frecuencia de alteraciones mucosas y salivares, antes del trasplante de médula, en función del tipo de protocolo asignado a los sujetos de la muestra (n=42)

	CLX (n=16)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=12)
Variabes	N(%)	N(%)	N(%)
<i>Frecuencia de aparición de lesiones</i>			
Nunca	9(56.3)	9(64.3)	7(58.3)
Alguna vez	7(43.8)	5(35.7)	5(41.7)
<i>Lesiones mucosas (ulceras/micosis)</i>			
Ninguna	13(81.3)	9(64.3)	8(66.7)
Alguna/s	3(18.8)	5(35.7)	4(33.3)
<i>Lesiones funcionales (Disgeusia/Xerostomía)*</i>			
Ninguna	11(68.8)	4(28.6)	6(50.0)
Alguna/s	5(31.3)	10(71.4)	6(50.0)
*Tendencia a la significación estadística tras la comparación intergrupos (Chi=4.8; gl=2; p=0.09)			

- *Comparación del impacto en CVO según el OHIP-14sp previo al trasplante en función del protocolo asignado.*

Según la Tabla 28 el grupo CLX tiende a percibir mayor impacto en la dimensión *Dolor* y menor en la de *Limitación Funcional* que el grupo control ($p<0,1$), aunque el impacto global en calidad de vida es similar entre los grupos al inicio del estudio.



Tabla 28: Comparación del impacto basal en la calidad de vida de la muestra (OHIP), en función del tipo de protocolo asignado, antes del trasplante (n=42)

	CLX (n=16)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=12)
Variables	media(sd)	media(sd)	media(sd)
Dimensiones del OHIP			
<i>Limitación Funcional*</i>	0.2(0.4)	0.5(0.7)	0.7(0.7)
<i>Dolor*</i>	0.6(0.9)	0.3(0.6)	0.0(0.0)
<i>Discomfort</i>	0.2(0.5)	0.1(0.3)	0.2(0.4)
<i>Disc. Física</i>	0.1(0.5)	0.1(0.3)	0.1(0.3)
<i>Disc. Psíquica</i>	0.2(0.5)	0.1(0.3)	0.0(0.0)
<i>Disc. Social</i>	0.0(0.0)	0.1(0.3)	0.1(0.3)
<i>Handicap</i>	0.1(0.3)	0.0(0.0)	0.2(0.4)
OHIP-TOTAL (número de ítems con impacto ocasional o más frecuentemente)			
<i>OHIP-TOTAL</i>	1.4(2.4)	1.1(1.4)	1.2(1.5)
*Tendencia a la significación estadística tras la comparación intergrupos mediante ANOVA($p < 0.10$)			

5.7.6 Registros posteriores al tratamiento mediante TPH

- *Frecuencia y tipo de complicaciones y alteraciones orales posteriores al trasplante y en función del protocolo asignado. Comparación.*

Los que pertenecen a las cohortes CLX o Tatum sufrieron significativamente un menor grado de disgeusia que los de la cohorte control, aunque el tamaño muestral evaluado fue inferior al resto de los parámetros bien por fallecimiento de paciente(n=1) mantenimiento de alimentación parenteral (n=9) o imposibilidad de valoración física(n=2).

Se constata en la Tabla 29 que el grupo control tiene 28 veces más riesgo de sufrir disgeusia severa que el grupo CLX (Odds Ratio IC95%=2.1-379.2; $p=0.02$), mientras que la Odds ratio para el mismo efecto del grupo Tatum frente al control es de 7(OR_IC95%=1.0-50.6, $p=0.08$). El grupo CLX tiende a tener menores complicaciones, menos síntomas y de menor severidad.



- *Comparación del impacto en CVO según el OHIP-14sp posterior al trasplante en función del protocolo asignado.*

El grupo que utilizó la CLX tiende a tener una menor *Limitación Funcional* que el grupo control, tras el tratamiento mediante TPH. Sin embargo no se registró ningún impacto en las dimensiones de *Discapacidad social y Handicap* tras el trasplante (Ver Tabla 30).

5.7.7 Comparación de la severidad percibida en CV y CVO en función del protocolo

El grupo de la CLX tiende a tener una menor severidad percibida en su impacto en CVO auto-referida por el paciente (Tabla 31). La severidad del impacto en el bienestar tras el TPH es mayor en aspectos de calidad de vida general (media de puntuación de impacto ≥ 7) que a nivel oral (puntuación media de impacto máxima de 5.6puntos).



Tabla 29: Comparación las consecuencias orales tras tratamiento, en función del tipo de protocolo asignado a los pacientes seguidos de la muestra (n=39)

	CLX (n=14)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=11)
Variables	N(%)	N(%)	N(%)
Mucositis			
No	9(64.3)	10(71.4)	8(72.7)
Eritema/Ulceras	5(35.7)	4(28.6)	3(27.3)
Dolor oral			
No	10(71.4)	7(50.0)	6(54.5)
Si	4(28.6)	7(50.0)	5(45.5)
Grado de xerostomía			
Nada/Poco	10(71.4)	8(57.1)	6(54.5)
Mucho/Severo	4(28.6)	6(42.9)	5(45.5)
Grado de disgeusia**			
Nada/Poco	8(88.9)	8(66.7)	2(22.2)
Mucho/Severo	1(11.1)	4(33.3)	7(77.8)
Micosis			
No	10(76.9)	10(76.9)	7(63.6)
Sí	3(23.1)	3(23.1)	4(36.4)
Síntoma oral*			
No	5(35.7)	1(7.1)	1(9.1)
Sí	9(64.3)	13(92.9)	10(90.9)
**Diferencias estadísticamente significativas tras la comparación intergrupos mediante Chi Cuadrado(Chi=8.7; gl=2; p=0.01)			
*Tendencia a la significación (p<0.1)			



Tabla 30: Comparación del impacto final en la calidad de vida de la muestra (OHIP) tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado (n=39)

	CLX (n=14)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=11)
Variables	media(sd)	media(sd)	media(sd)
Dimensiones del OHIP			
<i>Limitación Funcional*</i>	0.2(0.4)	0.4(0.5)	0.6(0.5)
<i>Dolor</i>	0.6(0.9)	0.7(0.7)	0.7(0.8)
<i>Discomfort</i>	0.1(0.3)	0.1(0.3)	0.2(0.4)
<i>Disc. Física</i>	0.3(0.5)	0.4(0.5)	0.3(0.5)
<i>Disc. Psíquica</i>	0.1(0.3)	0.1(0.3)	0.0(0.0)
<i>Disc. Social</i>	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
<i>Handicap</i>	0.0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)
OHIP-TOTAL (número de ítems con impacto ocasional o más frecuentemente)			
<i>OHIP-TOTAL</i>	1.2(1.5)	1.6(1.3)	1.7(1.2)
*Tendencia a la significación estadística tras la comparación intergrupos mediante ANOVA(p<0.10)			

Tabla 31: Comparación de la severidad percibida en el impacto en calidad de vida general y CVO de la muestra mediante una escala de severidad creciente de 0 a 10, en función del tipo de protocolo asignado a los pacientes seguidos (n=39)

	CLX (n=14)	TATUM(n=14)	CONTROL(n=11)
Variables	media(sd)	media(sd)	media(sd)
Severidad del impacto en CV			
VAS 0-10	7.1(2.4)	7.4(1.6)	7.2(1.9)
Severidad del impacto en CVO			
VAS 0-10*	3.4(3.2)	5.6(2.7)	5.6(2.8)
*Tendencia a la significación estadística tras la comparación intergrupos mediante ANOVA(p<0.10)			



5.8 Principales causas de impacto en la CV y CVO de la muestra. Comparación en función del protocolo asignado

Al analizar por grupos las principales causas de impacto en la CVO de la muestra, cabe destacar (Ver Tabla 32) que la mayoría de los sujetos que manifestó no haber sufrido ningún síntoma oral de relevancia o importancia tal como para repercutir en su CVO pertenecían al grupo de cohorte de la CLX (N=5; 35,7%), siendo este hallazgo con tendencia a la significación estadística (Chi: 4.7, $p < 0.1$).

Tabla 32: Causas de impacto en la CVO de la muestra en función del protocolo de estudio asignado(n=39).

Síntoma oral	CLX (n=14)		Tatum (n=14)		Control (n=11)	
	N	%	N	%	N	%
<i>Ninguno</i>	5	35.7	1	7.1	1	9.1
<i>Sequedad</i>	0	0	4	28.6	0	0
<i>Dolor</i>	0	0	2	14.3	3	27.3
<i>Heridas</i>	0	0	0	0	1	9.1
<i>Encías doloridas</i>	2	14.3	1	7.1	0	0
<i>Alimentación</i>	3	21.4	1	7.1	1	9.1
<i>Mal Sabor</i>	0	0	3	21.4	3	27.3
<i>Cándidas</i>	2	14.3	0	0	1	9.1
<i>Molestias al tragar</i>	1	7.1	2	14.3	1	9.1
<i>Infección oral</i>	1	7.1	0	0	0	0
TOTAL	14	100%	14	100%	11	100%

Igualmente, del resto de posible sintomatología, ésta estuvo ausente principalmente en el protocolo que utilizó la CLX como agente antiséptico. No hubo sujetos en este grupo que manifestasen sequedad como causa principal de impacto en su CVO, ni el dolor, heridas, encías doloridas, mal sabor.... (Tabla 32 y Figura 41).

Por su parte, en el grupo Tatum, la sequedad y el mal sabor de boca se registraron como las dos principales causas de impacto en CVO, con un porcentaje de afectación en los sujetos del grupo del 28.6% y 21.4% respectivamente.

Para el tercer protocolo, el del grupo control, observamos en la Tabla 32 que son el dolor y el mal sabor de boca las dos causas principales, afectando ambas a un 27.3% de los pacientes del grupo control.



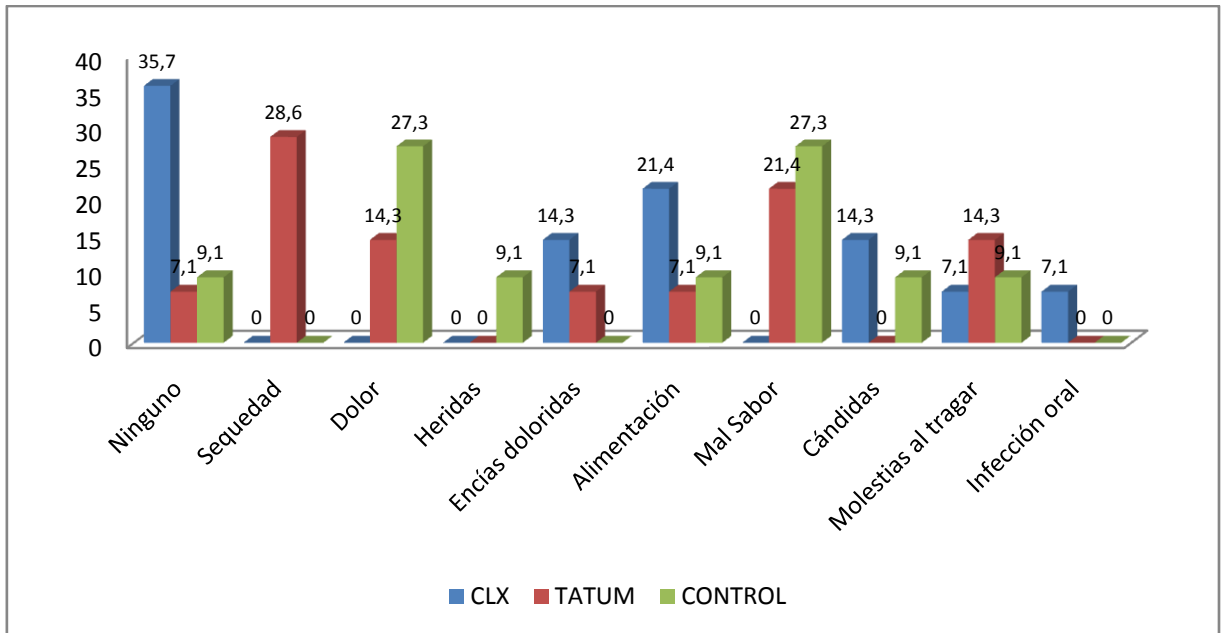


Figura 41: Descripción porcentual de las causas de impacto en CVO en función del protocolo de ensayo asignado.



5.9 Cambio en el bienestar oral en función del protocolo de ensayo

Analizando cada una de las dimensiones del OHIP-14sp antes y después de recibir el TPH y comparando los resultados en las Figuras 37 a 44 en función del grupo o protocolo asignado, observamos que, salvo en la dimensión *Dolor*, en la mayoría de dimensiones los pacientes de la muestra registran haberse encontrado igual o mejor tras la comparación.

Existe una tendencia a que dentro de la cohorte CLX los cambios en la dimensión dolor son más favorables que en el resto de los grupos.

Las figuras a continuación representan el cambio por dimensiones (Fig.42-Fig48.) del OHIP-14sp y en general (Fig.49) que han manifestado los distintos grupos de protocolo. Hay una evidencia clara de que la aplicación de un protocolo de ensayo específico (1; CLX o 2; Tatum) implica mejores resultados que el protocolo de ensayo de control (3).

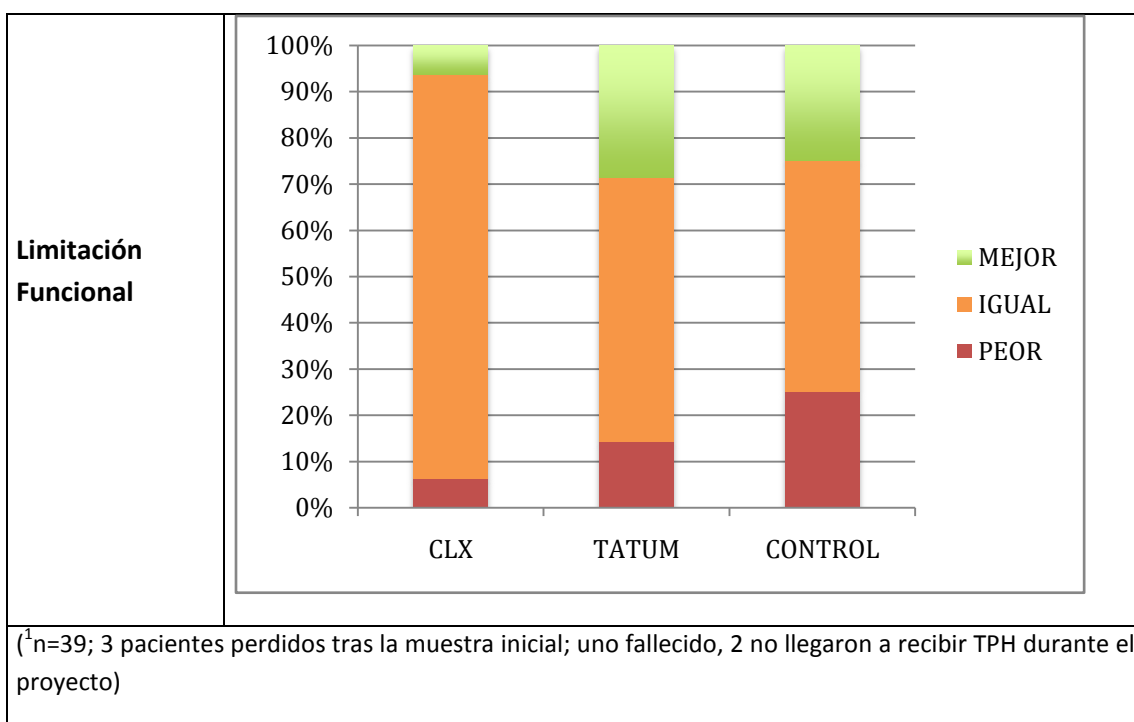


Figura 42: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Limitación Funcional en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)

Como se puede observar en la Fig. 42 el protocolo de ensayo que mostró peores resultados en cuanto al cambio tras el trasplante en la dimensión de *Limitación Funcional* fue el perteneciente al grupo 3 (aproximadamente el 25% de los sujetos que siguieron el protocolo de ensayo de control empeoró).



En el extremo opuesto, los pacientes que utilizaron el Tatum del protocolo 2 registraron las mejores cifras de mejoría en cuanto a Limitación Funcional se refiere (casi un 30% consideró haber mejorado en ese aspecto).

Al visualizar la Figura 42 se aprecia que el grupo de la CLX mayoritariamente se mantuvo en las mismas condiciones tras el TPH respecto a dicha dimensión de CVO.

En la Figura 43 a continuación, se lleva a cabo el mismo análisis que en la anterior, esta vez para la dimensión *Dolor*, la cual registra unos resultados significativamente distintos con respecto al resto de dimensiones evaluadas. En el grupo control ninguno de los miembros registró mejoría en esta dimensión tras el trasplante (50% se mantuvo igual y el otro 50% empeoró)

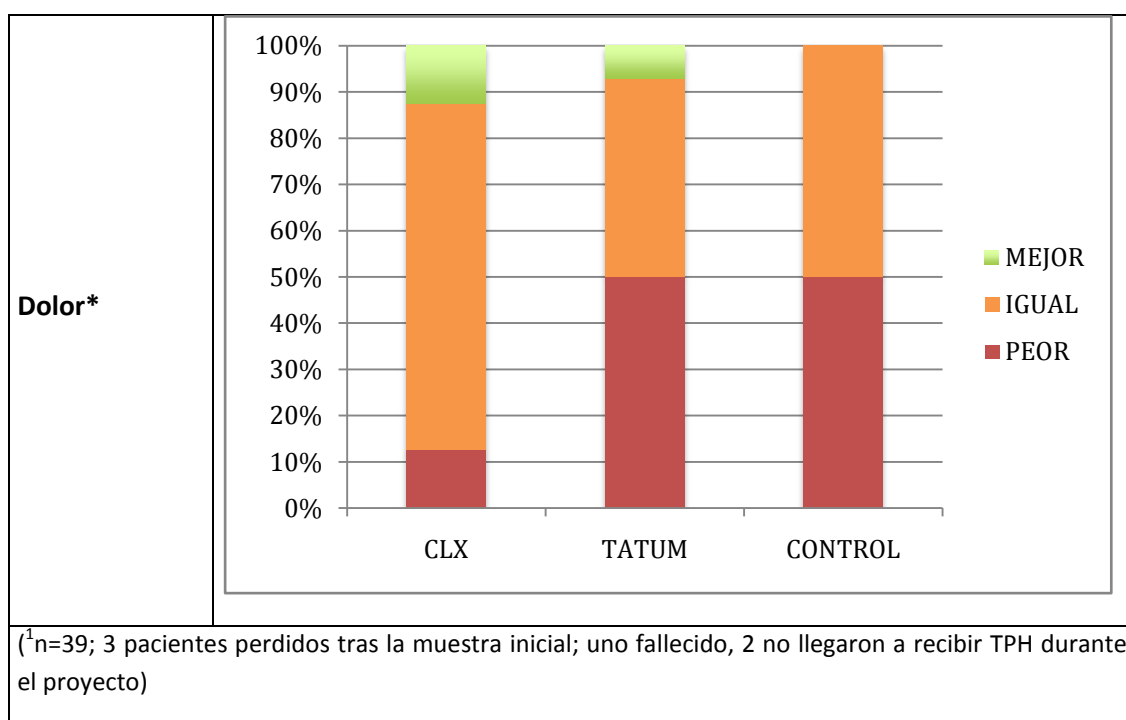


Figura 43: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Dolor en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)

Por su parte, en el protocolo de ensayo en el que se utilizó el Tatum, también un 50% del grupo consideró que había empeorado tras el trasplante en cuanto al dolor, poco más del 40% se conservó igual, y no llegaron al 10% los pacientes de este grupo que manifestaron mejoría para el dolor con la aplicación del protocolo de ensayo, tal y como se aprecia en la Figura 43.

La CLX obtuvo los resultados más positivos de los tres protocolos para esta dimensión (Ver Figura 23), tanto en los pacientes que mejoraron como en un porcentaje de pacientes



destacablemente inferior al resto de protocolos que empeoraron en cuanto a la dimensión Dolor tras el trasplante.

Si analizamos la dimensión *Discomfort* (Figura 44), observamos que el protocolo de ensayo con menor repercusión negativa en su CVO en cuanto al cambio tras el trasplante valorado para dicha dimensión fue el protocolo que utilizó CHX, ya que ninguno de sus pacientes manifestó empeorar tras el trasplante en cuanto a *Discomfort* oral.

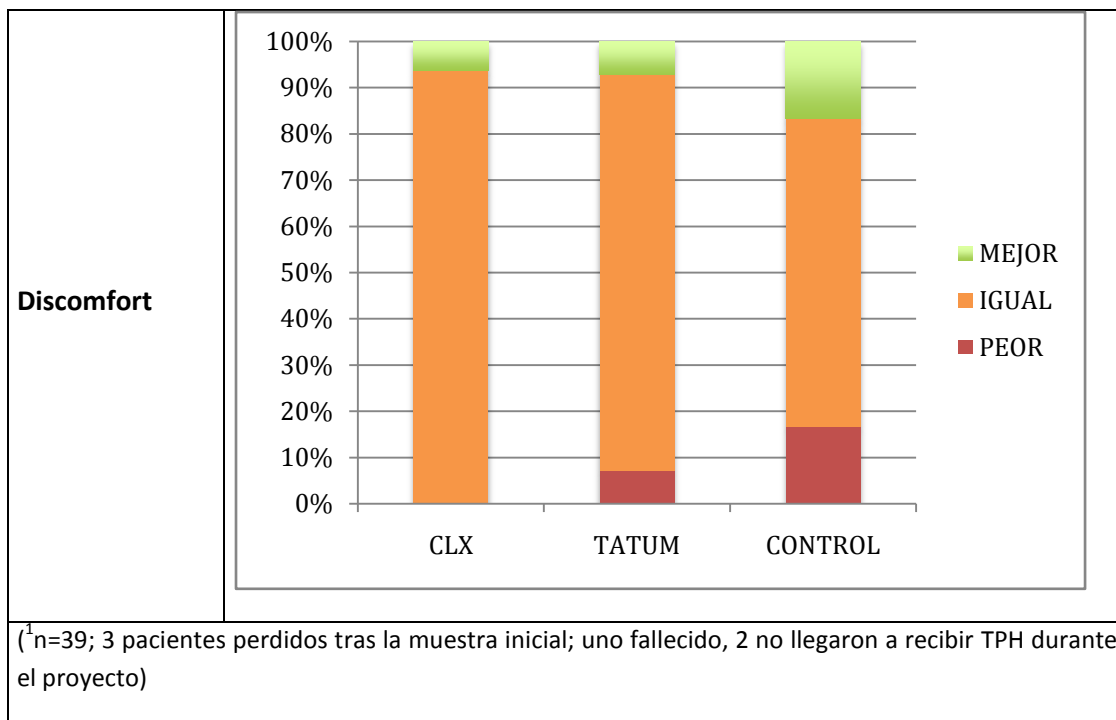


Figura 44: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discomfort en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)

Al analizar esa misma dimensión (*Discomfort*, Figura44) para los otros dos protocolos, apreciamos que en el grupo control, un porcentaje de aproximadamente el 15% empeoró, y otro 15% mejoró tras el trasplante con el seguimiento de dicho protocolo de ensayo. El resto de sujetos del grupo control, 70%, no manifestó cambios en esa dimensión. Las cifras del grupo de Tatum no llegan al 10% de sujetos que empeoraron, ni al 10% de miembros que mejoraron en cuanto a *Discomfort* tras el trasplante.

Al valorar la dimensión *Discapacidad Física* por protocolos de ensayo, los resultados nos muestran que el grado de mejoría es similar en los tres grupos (5-8%) (Ver Figura 45). Igualmente los resultados son similares entre el grupo CLX y el grupo control en cuanto a empeoramiento en dicha dimensión tras el trasplante ($\pm 25\%$) como a mantenimiento del mismo porcentaje de impacto en el grupo (60-65%). Destacan las cifras relativas al grupo Tatum ya que pese a ser similares los datos en cuanto a mejoría, el grupo Tatum registró el mayor porcentaje de sujetos que reflejaron haber empeorado en cuanto a discapacidad física con repercusión en CVO tras el trasplante (35%)(Fig.45).



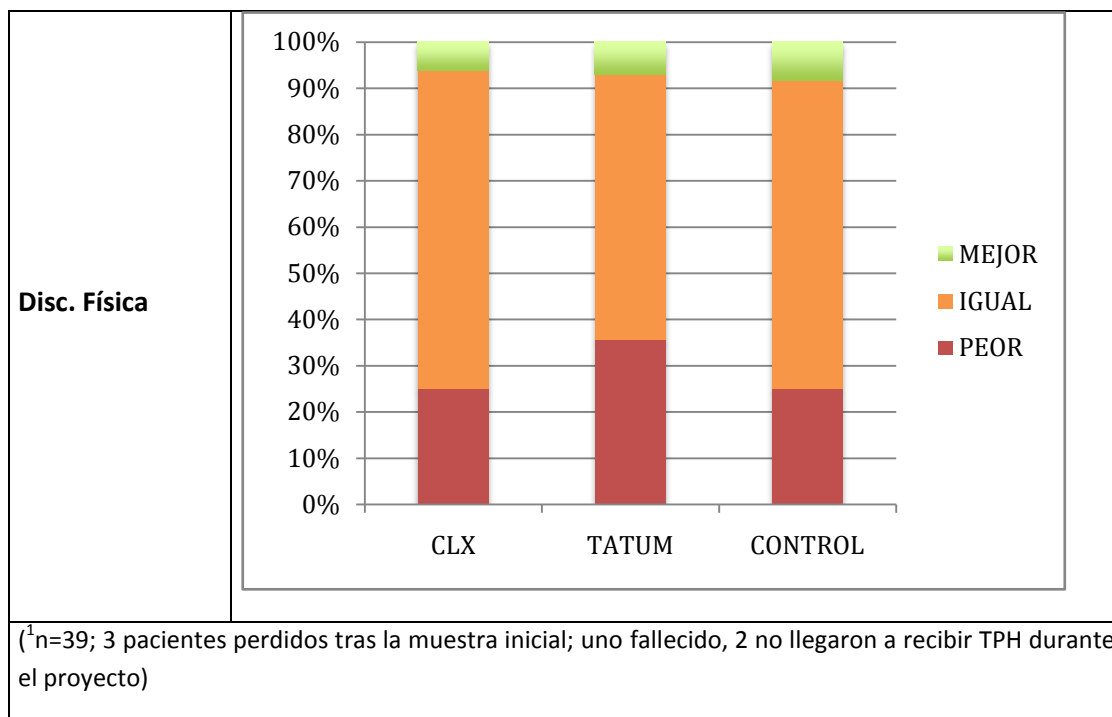


Figura 45: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discapacidad Física en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)

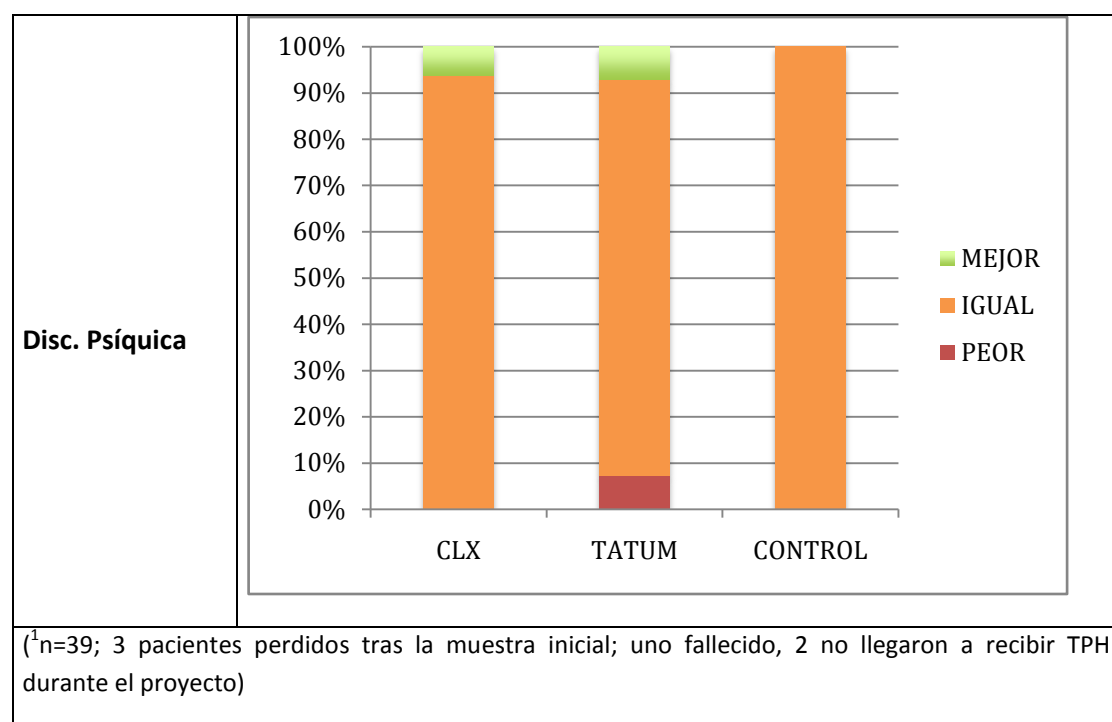


Figura 46: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discapacidad Psíquica en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)



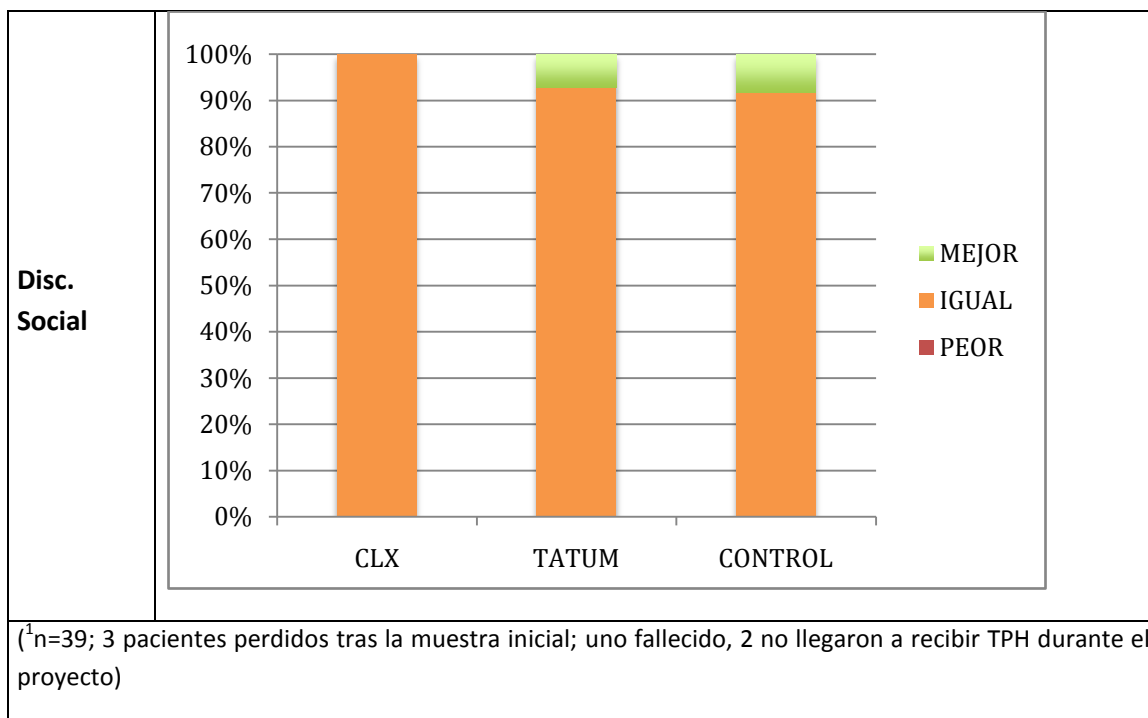


Figura 47: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Discapacidad Social en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)

En la Figura 46 que precede, se detalla el cambio porcentual tras el trasplante, analizado por protocolos de ensayo, de la dimensión *Discapacidad Psíquica*. Al igual que para la dimensión *Discomfort* detallada previamente (Fig.44) el grupo de protocolo de ensayo que utilizó CLX no mostró empeoramiento tras el trasplante en la dimensión de Discapacidad Psíquica.

Como dato a resaltar, el grupo control íntegramente registró no haber notado cambio ni positivo ni negativo para dicha dimensión (*Discapacidad Psíquica*) tras la realización del TPH y con el seguimiento de su protocolo de ensayo correspondiente.

En cuanto al grupo Tatum, no llegó al 10% el porcentaje de pacientes de este protocolo que manifestó empeoramiento tras el trasplante en lo que refiere a Discapacidad Psíquica (Ver Figura 46).

Al desglosar los resultados plasmados en la Figura 47 que detallan el cambio tras el trasplante en cuanto a la dimensión *Discapacidad Social*, analizado por protocolos de ensayo, observamos que ninguno de los sujetos, pertenezca al protocolo que sea, manifestó empeoramiento para dicha dimensión.

El grupo de la CLX mantiene un grado de impacto estable, sin cambios tras el trasplante, y en los protocolos de Tatum y control la mejora no llega a repercutir en el 10% de la muestra en ambos casos (Fig.47).



En lo relativo a la dimensión *Handicap*, como se detalla en la Figura 48, ningún sujeto de la muestra final independientemente del protocolo de ensayo, manifestó empeoramiento tras el trasplante.

Tal y como se registra en la Figura 48, los resultados en cuanto al cambio en el bienestar oral tras el trasplante, concretamente para la dimensión *Handicap*, los grupos de CLX y control muestran al menos una ligera mejoría, menor al 10% para los usuarios de CLX y sobre el 25% para el grupo control, en comparación con el grupo Tatum, que al igual que el resto no empeoró, pero ninguno de los seguidores de dicho protocolo de ensayo manifestó mejoría en esta dimensión *Handicap*.

A modo global, todos los grupos de protocolo mostraron sujetos que mejoraron, empeoraron o que mantuvieron igual su bienestar oral tras el trasplante, en términos y dimensiones de CVO. En términos generales y como se recoge en la Figura 49, el grupo que manifestó un menor empeoramiento, con menor repercusión por tanto del trasplante y sus consecuencias en su bienestar oral, fue el protocolo de ensayo que utilizó la CLX.

Tanto el grupo de Tatum como el grupo control registraron cifras del 50% de empeoramiento general en CVO tras el TPH (Fig.49). EL mayor porcentaje de mejoría a nivel general en cuanto a bienestar y CVO lo manifestó el grupo control (algo superior al 30% de los sujetos que siguieron las pautas del protocolo control mejoraron).

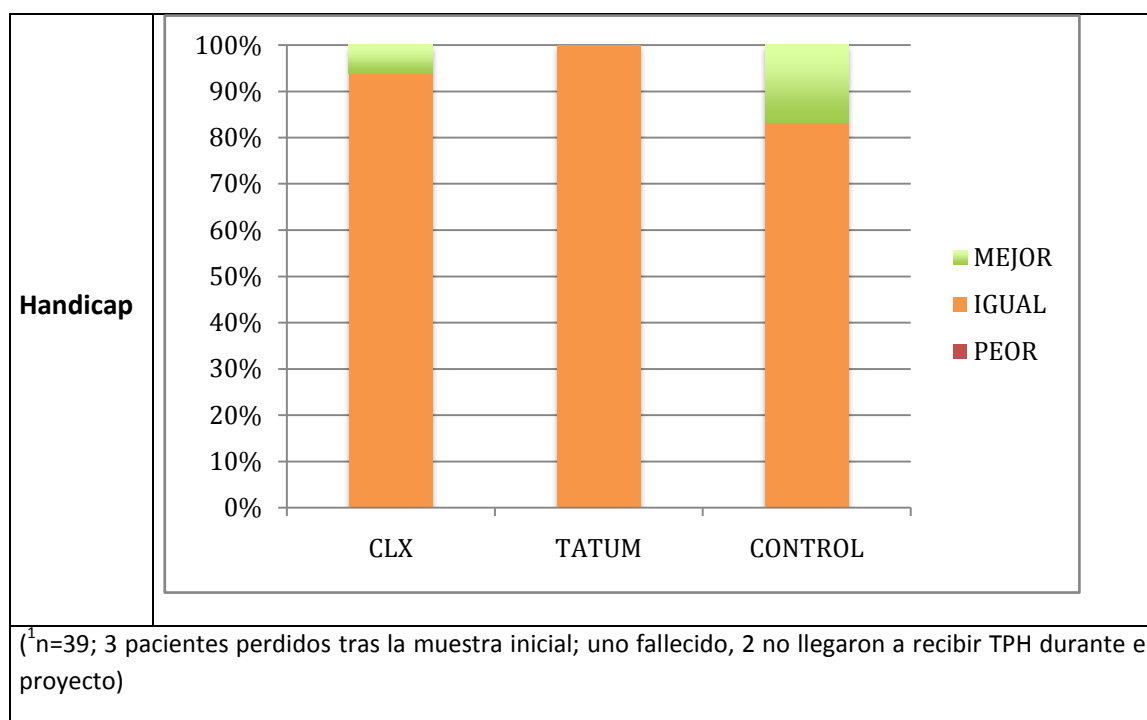


Figura 48: Comparación del cambio en la dimensión de CVO Handicap en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)



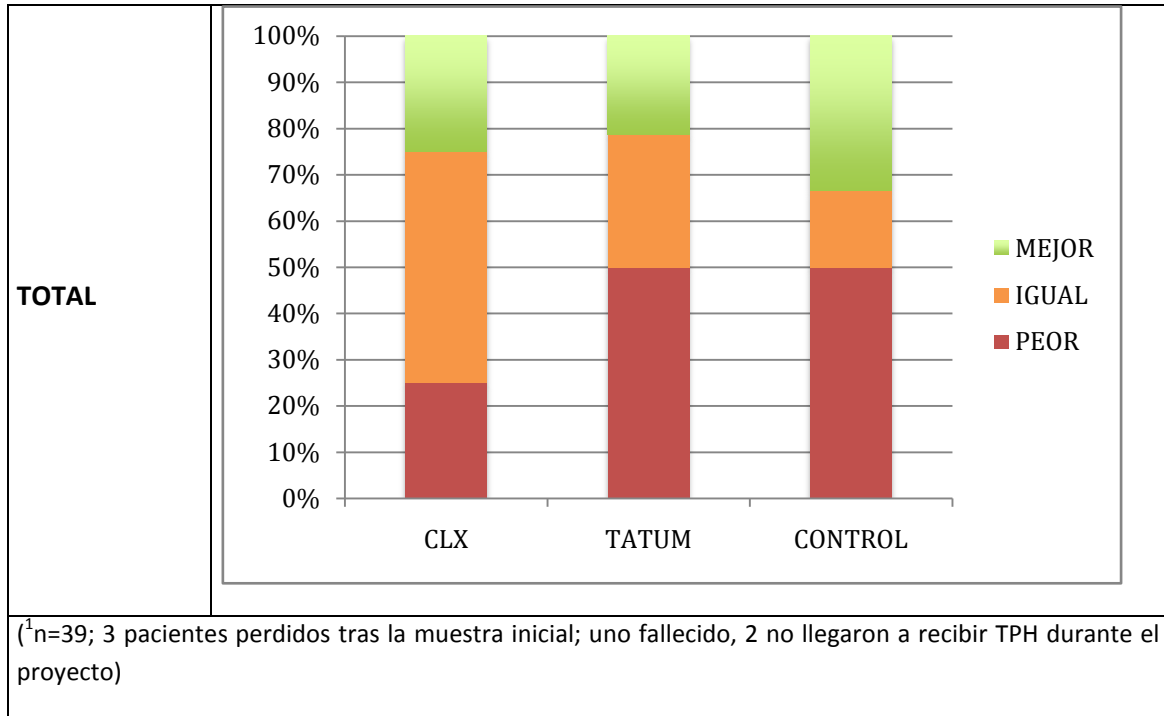


Figura 49: Comparación del cambio en términos generales de CVO en la muestra tras el trasplante, en función del tipo de protocolo asignado. (n=39¹) (CLX=16, Tatum=14, Control=12)



5.9.1 Repercusión de la finalización o no del tratamiento odontológico previamente al TPH

Con los datos obtenidos se analiza la relación entre la mayor/menor presencia de complicaciones y/o alteraciones orales en función de si se pudo finalizar o no el tratamiento odontológico necesario para lograr un estado de salud bucodental óptimo antes de que los sujetos de la muestra recibiesen el tratamiento por medio de TPH.

Se valora también la influencia en la CVO de haber podido o no dejar unas buenas condiciones de salud oral previas.

5.9.2 Influencia del tratamiento dental previo en la CVO de la muestra

La Tabla 33 muestra el grado de impacto en CVO del tratamiento oncohematológico a lo largo de las siete dimensiones del OHIP-14sp en relación a si los sujetos de la muestra habían finalizado o no el 100% de los tratamientos odontoestomatológicos diagnosticados como básicos o esenciales (limpieza, extracción y obturación), que lo finalizaron el 74.4% de los sujetos.

Se observan diferencias significativas en la Tabla 33 con cierta tendencia a un mayor grado de afectación en la dimensión *Discomfort* en aquellos pacientes que no finalizaron su tratamiento odontológico previamente al trasplante.

5.9.3 Influencia en el grado de aparición de micosis

De los 42 sujetos iniciales y 39 finales a los que se pudo hacer una valoración hospitalaria en la primera quincena post-TPH, a dos de ellos fue imposible hacerles una valoración visual de la cavidad oral debido a sus condiciones físicas (por ejemplo; máscara de oxígeno). Se ese subtotal final de n=37 sujetos, cursaron con micosis 10 sujetos (27%).

En la Tabla 34 a continuación se detalla la influencia del proceso odontoestomatológico preventivo (finalización o no del tratamiento dental completo) en la presencia o no de micosis, fundamentalmente candidiasis oral.



Tabla 33: Influencia en la CVO tras el trasplante en función de la finalización o no del tratamiento odontológico completo previo al TPH. (n= 39¹; Finalizado² n=32; No finalizado n=7)

Dimensiones 14sp	OHIP-	Finalizado tratamiento dental	Media	SD
<i>Limitación funcional</i>	SI		0.43	0.50
	NO		0.14	0.37
<i>Dolor</i>	SI		0.65	0.78
	NO		1.0	0.81
<i>Discomfort**</i>	SI		0.12	0.33
	NO		0	0
<i>Discapacidad física</i>	SI		0.34	0.48
	NO		0.14	0.37
<i>Discapacidad psicológica</i>	SI		0.62	0.24
	NO		0	0
<i>Discapacidad social</i>	SI		0	0
	NO		0	0
<i>Handicap</i>	SI		0	0
	NO		0	0
OHIP-14sp TOTAL	SI		1.62	1.40
	NO		1.28	0.75

** Diferencias en la dimensión Discomfort (T=2,076, gl=40, p=0,044)
¹n=39; 3 pacientes perdidos tras la muestra inicial; uno fallecido, 2 no llegaron a recibir TPH durante el proyecto.
² El tratamiento odontológico se consideró finalizado si se logró un estado de salud bucodental óptimo previo al trasplante, sin dejar necesidades odontológicas por cubrir.

Tabla 34: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición o no de Micosis Oral en la muestra (n=37^a) (n. %)

N=37 ^a		Finalización tratamiento dental ^b		Total
		SI	NO	
<i>Micosis oral</i>	NO	23 (74.2%)	4 (66.7%)	27 (73%)
	SI	8 (25.8%)	2 (33.3%)	10 (27%)
	Total	31 (100%)	6 (100%)	37 (100%)

^a De los 39 sujetos finales a dos de ellos fue imposible hacerles una valoración visual de la cavidad oral debido a sus condiciones físicas (por ejemplo; máscara de oxígeno). n=37 sujetos
^b El tratamiento odontológico se consideró finalizado si se logró un estado de salud bucodental óptimo previo al trasplante, sin dejar necesidades odontológicas por cubrir.



De los sujetos que si finalizaron el tratamiento odontológico previamente al TPH, 23 no manifestaron signos/síntomas de micosis, frente a ocho de ellos que sí (Ver Tabla 34).

Por otro lado, de los seis sujetos que NO habían finalizado su tratamiento odontológico previo al completo antes del THP y que sí pudieron ser examinados y explorada visualmente su cavidad oral tras el THP, tan sólo dos de ellos (33.3%) manifestaron micosis oral.

5.9.4 Influencia en la presencia y grado de xerostomía

En los resultados detallados en la Tabla35 destaca que, de los quince sujetos de la muestra final (n=39) que manifestaron un grado notable (mucho/muchísimo) de sequedad oral, doce de ellos sí habían completado su tratamiento odontológico antes del TPH, frente a tres de ellos que no.

También se puede interpretar que hasta un 60% de la muestra que NO finalizó por completo el tratamiento bucodental considerado necesario, manifestó un grado notable (mucho/muchísimo) de sequedad oral, frente al 31% del grupo que sí completó su tratamiento dental previo y manifestó dicha repercusión oral (Tabla 35).

Tabla 35: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición y en el grado de xerostomía en la muestra (n=39^a). (n,%)

N=39 ^a		Finalización tratamiento dental ^b		Total
		SI	NO	
<i>Xerostomía (grado)</i>	Nada / Poco	20 (62.5%)	4 (57.1%)	24 (61.5%)
	Mucho/ Muchísimo	12 (37.5%)	3 (42.9%)	15 (38.5%)
	Total	32 (100%)	7 (100%)	39 (100%)

^aDe los 42 sujetos iniciales, uno falleció durante tratamiento hospitalario y otros dos no recibieron TPH durante el tiempo de elaboración del proyecto.

^bEl tratamiento odontológico se consideró finalizado si se logró un estado de salud bucodental óptimo previo al trasplante, sin dejar necesidades odontológicas por cubrir.



5.9.5 Influencia en la presencia y grado de disgeusia

En cuanto a la disgeusia cabe destacar que de los 30 sujetos a los que se les pudo evaluar sobre esta alteración secundaria al TPH, 12 de ellos notaron un grado importante de cambio en el sentido del gusto (mucho/muchísimo) tal y como queda recogido en la Tabla 36. Tan sólo dos de esos doce no habían completado el tratamiento odontológico como para lograr un estado de salud bucodental, lo cual no nos permite establecer una significación estadística entre la relación directa de NO haber finalizado el tratamiento dental con un mayor grado de aparición de disgeusia.

Tabla 36: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición y en el grado de disgeusia en la muestra (n=30^a). (n,%)

N=30 ^a		Finalización tratamiento dental ^b		Total
		SI	NO	
<i>Disgeusia</i> (grado)	Nada / Poco	16 (61.5%)	2 (50%)	18 (60%)
	Mucho/ Muchísimo	10 (38.5%)	2 (50%)	12 (40%)
	Total	26 (100%)	4 (100%)	30 (100%)

^an=30; de los 39 sujetos valorados tras el trasplante, 9 de ellos no pudieron seguir una alimentación habitual por vía oral, por lo que no podían apreciar las posibles alteraciones en el sentido del gusto.
^bEl tratamiento odontológico se consideró finalizado si se logró un estado de salud bucodental óptimo previo al trasplante, sin dejar necesidades odontológicas por cubrir.

5.9.6 Influencia en la presencia y grado de Dolor

Si analizamos la presencia de Dolor en relación a lograr, previamente al TPH, un estado de salud bucodental, obtenemos unos resultados que no son significativamente estadísticos (Tabla 37). El 4 de cada 10 sujetos que evaluamos a lo largo del todo el estudio manifestó haber padecido dolor, independientemente de haber finalizado el tratamiento dental necesario.



Tabla 37: Repercusión de la finalización completa del tratamiento odontológico preventivo en la aparición y en el grado de dolor en la muestra (n=39^a). (n.%)

N=39 ^a		Finalización tratamiento dental ^b		Total
		SI	NO	
<i>Dolor</i> <i>(grado)</i>	NO	19 (59.4%)	4 (57.1%)	23 (59%)
	SI	13 (40.6%)	3 (42.9%)	16 (41%)
	Total	32 (100%)	7 (100%)	39 (100%)

^aDe los 42 sujetos iniciales, uno falleció durante tratamiento hospitalario y otros dos no recibieron TPH durante el tiempo de elaboración del proyecto.

^bEl tratamiento odontológico se consideró finalizado si se logró un estado de salud bucodental óptimo previo al trasplante, sin dejar necesidades odontológicas por cubrir.





DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

Este trabajo se centra en valorar por un lado la presencia y severidad de complicaciones a corto plazo en el área estomatológica como efectos secundarios del TPH al tratar una hemopatía maligna. Se valora el impacto en CVO antes y después del TPH (a los 7-10 días posteriores), teniendo en cuenta dos factores predictores: el protocolo preventivo (CLX, TATUM, CONTROL) y el tratamiento básico previo de las necesidades de salud oral. Hasta la fecha es la primera experiencia en España en valorar y evaluar por medio del OHIP-14sp la CVO en este grupo concreto de pacientes oncológicos, aunque hay algunos trabajos que se han centrado en este tipo de pacientes (23)(61)(71)(96)(152) o han utilizado este instrumento de CVO en otros subgrupos poblacionales(146) (157) (158) (159). Las típicas complicaciones orales de este colectivo oncohematológico tras el TPH, le hacen acreedor de unas necesidades y cuidados especiales que han motivado este trabajo. El desarrollo del presente proyecto ha permitido comprobar la necesidad una sola entidad administrativa de admisión y gestión de pacientes, para agilizar trámites, derivaciones, así como para poder llevar un mayor control y organización de los recursos humanos y materiales.



6.1 Cronograma y Organigrama Logístico

Aunque la metodología de selección muestral y el diagrama de flujo ya han sido ampliamente descritos en el apartado oportuno, algunas consideraciones de la logística de ejecución del proyecto, son dignas de discutir, pues de ellas se extraerán la validez del estudio. Antes de la ejecución del proyecto fueron necesarias diversas reuniones entre las instituciones implicadas en el desarrollo del estudio (Clínica Odontológica de la Universidad de Salamanca y el Servicio de Hematología del Hospital Clínico de Salamanca).

El desarrollo y detalle de la ejecución del proyecto se llevó a cabo a través de diversas reuniones previas entre ambas partes;

Por parte de la Clínica Odontológica: el director del proyecto, Dr. Javier Montero Martín, la odontóloga encargada de la parte clínica, Mónica Lourenço Núñez y el gerente de la Clínica Odontológica Universitaria, José Miguel Sánchez Llorente.

Por parte del Servicio de Hematología: Dra. Dolores Caballero, jefe de Sección de Clínica del Servicio de Hematología y responsable del programa de trasplante, Belén Rodríguez, supervisora de la Unidad de hospitalización, Manuela Salinero, enfermera coordinadora de trasplante y figura clave en la Unidad de trasplante pues es la responsable de recibir al paciente y al donante, coordinar las solicitudes de búsqueda de donante, y de la comunicación con otros servicios tales como la Clínica Odontológica para la realización del presente proyecto.

En dichas reuniones entre ambos equipos, se concretó el plan de seguimiento por ambas partes; la captación de pacientes, facilitación de folletos informativos, primera consulta en la clínica odontológica, seguimiento y revisión en medio hospitalario en las dos primeras semanas posteriores al TPH, tal y como muestra en los Anexos IV,V,VII,VIII,IX y X.

Como resumen de este protocolo, se detalló al personal sanitario los objetivos y metodología del proyecto, así como los tres protocolos de ensayo que deberían mantenerse durante la estancia hospitalaria, una vez asignado cada paciente a una cohorte experimental (Anexo IX).

Se hizo especial hincapié en la importancia de la no interferencia/contaminación en dichos protocolos, para poder aislar el efecto de cada uno de ellos, dado que la práctica más habitual en este centro era administrar CLX y Micostatin generalmente de forma sistemática.

Precisamente para evitar la contaminación de los protocolos y facilitar el seguimiento, y, conociendo la facilitación por parte del Servicio Hospitalario de algunos de los productos requeridos en los protocolos de ensayo (CLX, Micostatín, Aloclair...), se utilizó parte del dinero de la financiación a la compra del resto de productos farmacéuticos (Tatum Verde®, cepillos dentales suaves, cepillos interproximales...) y el resto se obtuvieron gracias a las muestras gratuitas de diversas casas comerciales (pasta dental Kin®, comprimidos de la gama Xeros® de Vitis® para evitar la boca seca...). El propósito era que todos los pacientes, independientemente de la cohorte de estudio a la que perteneciesen, obtuvieran de forma



gratuita los productos básicos para poder seguir las pautas recomendadas, y así el factor económico no influyese. Si los pacientes del grupo de CLX recibían de forma gratuita el colutorio en el hospital y los del grupo Tatum tenían que comprarlo ellos mismos, se podría dar el caso que una vez ingresasen en el hospital dejaran de utilizar el Tatum por utilizar un producto gratuito.

Para facilitar el control de la cohorte asignada a cada paciente, tras la primera consulta en la clínica odontológica se remitía por correo electrónico al servicio de hematología un informe del estado de salud bucodental de cada paciente y el protocolo de ensayo en el que había sido incluido (CLX, Tatum o control) para que fuera incluido en su historia hospitalaria para el posterior seguimiento.

A pesar la organización logística presentada en Material y Métodos, no tenemos la certeza de que se hayan seguido estrictamente las instrucciones del protocolo asignado (por ejemplo; si a los del grupo Tatum se les acababa el enjuague que no decidiesen utilizar el que les facilitaba el hospital). Por lo tanto, cabe destacar que el factor principal para el control y seguimiento exhaustivo del protocolo es el propio paciente, su interés y dedicación al presente estudio. Es imposible por ello afirmar con total seguridad el cumplimiento por parte de los pacientes ya que el seguimiento de las pautas y medidas de higiene, tanto en sus casas como en medio hospitalario, dependía única y exclusivamente de ellos, y la manera de confirmarlo dependía de la veracidad de su palabra al preguntárselo expresamente en el seguimiento.

Por otra parte, el control de los pacientes, tanto en la fase previa como en la hospitalaria no pudo ser directo y permanente como hubiese sido deseable. En la fase previa solía deberse a un conflicto de horarios entre pacientes, centro e investigador, mientras que en la fase hospitalaria, como el investigador principal no era parte del personal de planta, no se le permitió un control directo y permanente de los pacientes. Se acudió a revisión como mínimo una vez en los 7-10 días posteriores al TPH, acudiendo más veces en aquellos pacientes con complicaciones o requirieron un mayor control o algún tipo de tratamiento más especialista.

Por todo ello la decisión de esta línea de trabajo ha implicado una serie de limitaciones operativas que deben ser comentadas.



6.2 Complicaciones inherentes al objeto de estudio

Debemos tener en cuenta, que a parte de los problemas logísticos en el desarrollo del presente proyecto, la línea de investigación elegida entraña ciertas complejidades experimentales, ya que valorar en un momento muy delicado de la vida de los pacientes oncológicos un aspecto aparentemente secundario como es la boca y los problemas bucodentales, puede resultar un agravio a las prioridades del paciente. Para muchos pacientes el único problema de salud relevante una vez realizado el diagnóstico tumoral es el propio cáncer, y las posibilidades de tratarlo y vencerlo (13) (147). De hecho, el resto de patologías o problemas de salud, sean crónicos, graves, sistémicos (tales como una HTA, problemas cardíacos asociados...) pasan a un segundo lugar(10), y, tal y como nos relataron algunos miembros de la muestra de estudio, otras consideraciones tales como la salud bucodental, no ocupan un lugar relevante (como se recoge previamente en la Tabla 8, tan solo un 23.8% de la muestra acudía de forma regular al dentista). Por ello, desde el propio Servicio Hospitalario aconsejan a los pacientes ya diagnosticados de la patología tumoral que acudan previamente al tratamiento a consulta odontológica para una revisión y tratamientos preventivos necesarios, antes de iniciarse la terapia oncológica.

Pese a la complejidad inherente que puede implicar un estudio sobre una muestra tan peculiar, decidimos centrarnos en este proyecto por las siguientes razones:

- Los pacientes de TPH reciben altas dosis de quimio (39) (40) y tiene reconocidas complicaciones orales (15)(19)(22) (52)(53)(71)(94)(96)(148)(149)(151) (152) como se detalló previamente en el apartado de introducción (1.1.4.2) y en el estudio piloto (Ver apartado 2.1).
- La fase aguda tras el tratamiento es el periodo de tiempo en el que más signos/síntomas a nivel general y oral se desarrollan y más se manifiestan las complicaciones o efectos secundarios a nivel bucodental post-trasplante(4)(13)(22)(27)(39)(40)(44)(53)(54) .
- Desconocíamos si el alotrasplante o el autotrasplante tenían alguna repercusión característica a nivel oral en función del tipo de trasplante.
- -Al ser las mucosas tejidos de alta renovación (52) (53) (148) (149) (152)podíamos monitorizar su recuperación a corto plazo.

A pesar del convenio entre la Clínica Odontológica y el Servicio de Hematología, y a la gratuidad de los tratamientos, no se pudo completar el tratamiento odontológico necesario en un 23.8% de los pacientes, pero se priorizó atendiendo primeramente los problemas más urgentes y que podrían tener repercusión sistémica (infección, dolor, fractura dental....) durante la fase hospitalaria o posterior si no eran solucionados a priori. Los principales motivos por los que no se pudo completar el tratamiento en todos los pacientes fueron; tratamientos no incluidos en la financiación del proyecto (por ejemplo; prótesis dentales), tiempo insuficiente entre la realización del tratamiento dental y la fase de acondicionamiento e inmunosupresión hospitalaria y/o TPH (según marcan los protocolos de actuación odontológica en pacientes oncológicos), dificultades por parte del paciente para desplazarse a la clínica para las citas en consulta, miedo de los pacientes al tratamiento (por ejemplo;



extracciones dentales). La idea original del proyecto pretendía que todos los pacientes llegaran al trasplante sin necesidades de tratamiento dental, hemos conseguido que esto fuera así en el 76.2% de los pacientes. En el caso del grupo control, resultó ser tratado en su totalidad (ver Tabla 26).

La captación de los pacientes se realizaba durante las consultas externas hospitalarias y esto en ocasiones hacía que en un primer contacto con el proyecto los pacientes no recibieran el 100% de la información o ésta no fuera suficientemente clara.



6.3 Validez Interna.

6.3.1 Respeto a la selección muestral.

La distribución de los sujetos en los distintos protocolos de ensayo fue completamente aleatoria, mediante la asociación de la última cifra del DNI a una relación consecutiva ecuánime de protocolos. Para evitar el sesgo de selección. Este es un método aséptico de asignación aleatoria que sigue los estándares internacionales de ensayos clínicos aleatorizados (www.consort-statement.org). De hecho la comparativa sociodemográfica y clínica revela homogeneidad entre los subgrupos (Tablas 32-35).

Además, todos los pacientes candidatos que consintieron la participación en el estudio fueron remitidos por el Servicio de Hematología, sin tener en cuenta aspectos odontológicos en el reclutamiento de pacientes, tratando de evitar un sesgo de selección muestral en función de la severidad de las condiciones orales.

6.3.2 Respeto al tamaño muestral.

El tamaño de la muestra no resultó ser muy amplio, con un total de 42 sujetos al inicio del estudio, pero según las cifras del propio servicio de hematología del Hospital Clínico, corresponden al 50% de los pacientes atendidos en un año por este servicio. La distribución del tipo de patología y del tratamiento alogénico/autógeno (Tabla 6) se corresponde con el perfil de los pacientes atendidos por este servicio. Además esta muestra tiene una distribución rica en cuanto a factores sociodemográficos (edad, sexo, residencia...)

A pesar de ser conscientes de que el tamaño muestral es inferior a lo deseable, y que alguna de las observaciones hubieran resultado significativas al ampliar el tamaño muestral (Tablas 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17), este tamaño muestral nos ha permitido explorar y valorar la CVO de los pacientes tras el tratamiento, en función del seguimiento o no de un protocolo de ensayo. Y ese era el objetivo principal del estudio, sin tener en cuenta otros factores (análisis detallado del estado bucodental antes y después, influencia de otras patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión..., repercusión de otro tipo de medicación complementaria...) que podrían haber hecho que la muestra fuese insuficiente. Además el diseño longitudinal permite hacer comparaciones intrasujetos con respecto a la intervención de estudio.

Para el cálculo del tamaño muestral hubiera sido necesario conocer la dispersión de los datos de las variables resultado de interés, y para que en este caso, nos permitirán el diseño de futuros trabajos. A partir de ahora podemos estimar que necesitaríamos 24 sujetos por cohorte en paralelo para encontrar diferencias de 1.5 puntos en la puntuación total de calidad



de vida oral, con un 90% de potencia y un error de 0.05, realizando test de superioridad de una medida frente a control. Con la misma potencia estadística se requieren tamaños de muestra similares para encontrar diferencias entre las prevalencia de complicaciones orales. De tal manera que nuestro estudio está cerca del tamaño muestral requerido *a priori*.

Estudios similares(90)(92)han utilizado tamaños muestrales también pequeños, en torno a 30-35 sujetos, limitándose únicamente a un protocolo de ensayo preventivo o de tratamiento, en ambos casos la palifermina. Otro estudio similar en 2000 sobre 200 pacientes en el que se valoraba la efectividad de tres colutorios distintos (agua-salada, CLX y una fórmula magistral con lidocaína), no ofreció diferencias significativas entre los tres enjuagues (121). Pero dicho estudio no evaluaba la influencia de realizar previamente o no un tratamiento bucodental para dejar la cavidad oral en unas condiciones óptimas previas al trasplante, y se limitaba al tratamiento oncológico de quimioterapia, no asociada al TPH.

Una estrategia para aumentar el tamaño de celda de los grupos del protocolo hubiera sido utilizar sólo un grupo experimental frente al control, como en los estudios mencionados previamente (90)(92), pero dado que queríamos generar nuevas hipótesis para futuros trabajos se decidió incluir tres protocolos bien diferentes con objetivos distintos. La gran mayoría de bibliografía revisada enumera las distintas posibilidades de métodos preventivos o paliativos para la mucositis, tanto en pacientes oncológicos en general (29)(33)(34)(53)(56)(66)(112), como en oncohematológicos trasplantados (23) (61) (71)(96). Ninguno de ellos se centraba únicamente en el uso de CLX, del Tatum Verde o de la solución salina como medida preventiva/paliativa de las complicaciones orales derivadas del tratamiento, en especial de la mucositis.

6.3.3 Respecto a la metodología.

La metodología exploratoria estuvo rigurosamente estandarizada; siempre fue realizada por un mismo explorador (autora de la tesis), en las mismas condiciones exploratorias (boxes de la Clínica Odontológica Universitaria para la primera consulta y Hospital Clínico de Salamanca posteriormente para la revisión posterior al TPH), utilizando instrumentos previamente aceptados y validados, no sólo en lo que se refiere a material odontológico, sino también para el registro de datos; el cuestionario OHIP-14sp y los índices clínicos odontológicos recogidos. Cuestionario y registros descritos previamente en el apartado de Material y Métodos (4.3.2).

El cuestionario sobre Calidad de Vida Oral *OHIP-14sp* (Oral Health Impact Profile) había sido previamente validado en 2009 para la población adulta (146) y ha sido utilizado para la medición de la calidad de vida en estudios longitudinales (159).

Los índices clínicos recogidos son los más admitidos internacionalmente: CPITN, CAOD, IP, etc. propuestos por la OMS (157).



Además, los tres protocolos de ensayo utilizan productos descritos en la bibliografía revisada (23)(33)(39)(53)(61)(66) (85)(93) (96) (112) y su uso es común y generalizado para el tratamiento de las complicaciones orales, tanto derivadas de un tratamiento oncológico como el TPH como asociadas a otro tipo de patologías.

El reparto aleatorio de sujetos entre los distintos grupos de protocolo hizo que se lograra que no hubiera una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ni debido al promedio de edad, ni al porcentaje de hombres/mujeres en cada grupo. Tampoco tuvo influencia en los resultados obtenidos de cada cohorte las medidas de higiene oral adoptadas a diario por cada los sujetos, ni el estado bucodental, ni el hábito tabáquico, ni siquiera en las necesidades de tratamiento odontológico (Tabla 9, Tabla 11).



Figura 50: Lesiones mucosas observada en la primera consulta odontológica.



6.4 Validez Externa.

6.4.1 Seguimiento y control de la muestra.

El seguimiento de los pacientes de la muestra fue a corto plazo (de 7-10 días tras el TPH) tanto por el periodo de estancia hospitalaria habitual como por ser el rango en el que algunos autores consideran que tiene la mayor tasa de incidencia las complicaciones agudas (4)(13)(22)(27)(39)(40)(44)(53) (54).

El TPH se lleva a cabo tras un periodo de quimioterapia previa de condicionamiento, en el que ya podrían aparecer manifestaciones orales por dicha quimioterapia (4) (13) (27) (39) (44). Una vez realizada la infusión de células hematopoyéticas (Ver Material y Métodos), alrededor de los cinco días comienzan las complicaciones agudas (13) (40) (53) y el periodo crítico del trasplante sucede entre los 14-28 días posteriores al TPH (40). De ahí que se optase por la evaluación bucodental en una fase intermedia, a los 7-12 días del TPH, momento en que ya se habrían manifestado e incluso permanecerían las posibles complicaciones de la quimioterapia de condicionamiento, sería la fase aguda de las manifestaciones a nivel oral del TPH y comenzaría la fase crítica del propio TPH en sí (periodo de aplasia).

6.4.2 Protocolos de ensayo.

Cada protocolo de ensayo estaba claramente detallado tanto en la información facilitada al servicio de hematología como en las hojas informativas que se facilitaban a cada paciente en función del protocolo que iba a seguir (Ver Anexo IX).

Los tres protocolos compartían únicamente el seguir una adecuada higiene oral basada en el cepillado dental utilizando un cepillo de cerdas suaves que se facilitaba a cada paciente en la primera consulta, y mantener una buena hidratación, que son las recomendaciones básicas(23)(29)(33)(53)(66)(85)(96)(112).

El resto de pautas de cada protocolo de ensayo eran independientes; cada protocolo utilizaba un producto como medida auxiliar de higiene que además servía para evitar o paliar las posibles complicaciones orales (bien la CLX, el Tatum o el suero), utilizaban productos distintos para paliar las alteraciones bucodentales (para la xerostomía, disgeusia...) tal y como se describe en Material y Métodos. Ambas medidas paliativas han sido ampliamente estudiada en la literatura, sobre todo la CLX (23)(29)(33)(86)(91)(92)(96)(111)(112)(119).

Nuestra hipótesis de trabajo nos permitía intuir que el grupo de CLX tendría menos mucositis, aunque podría tener mayor disgeusia, dado que se considera uno de los efectos secundarios del uso continuado de dicho colutorio debido a la ligera desepitelialización que



puede provocar tanto disgeusia como cierta sensación de xerostomía (51) (59). Un estudio previo aleatorizado usando tres protocolos distintos (agua con sal, clorhexidina y una fórmula magistral preparada con lidocaína) sobre 200 pacientes no encontró diferencias significativas entre la efectividad de los tres colutorios y recomendaba el colutorio a base de agua-sal debido al menor coste económico de los tres (121).



6.5 Discusión de los hallazgos

Dado el carácter aleatorizado de los sujetos de la muestra y del perfil claramente identificado de cada protocolo de ensayo, los resultados, aunque preliminares por el tamaño muestral, podrían ser extrapolables a la población diana.

6.5.1 Influencia del grupo de protocolo de ensayo.

Pese a no haber diferencias significativas entre los distintos protocolos de la muestra en términos de CVO, higiene bucodental, complicaciones orales secundarias al tratamiento... se apreciaron ciertas “tendencias” en los resultados como se detallan a continuación;

Protocolo 1 (Clorhexidina; CLX)

Estado Dental: Aunque el estado dental era similar en las distintas cohortes (Tabla 25), un mayor porcentaje (75%) de sujetos del grupo CLX se cepillaba a diario sus dientes de 2 a 3 veces al día, frente al 64.3% del grupo Tatum y al 58.3% del grupo control (Ver Tabla 24). Esto ha podido tener consecuencias en los menores resultados de Índice de Sarro del subgrupo (49.1 ± 85.0) en comparación con los otros (Ver cifras en Tabla 25).

Impacto Posterior al PTH en CVO: En el grupo CLX, la dimensión del OHIP-14sp que mayor impacto registró fue dimensión *Dolor* (0.6 ± 0.9), frente a los otros dos grupos que registraron un mayor impacto en la dimensión *Limitación Funcional* (datos recogidos en Tabla 30). Por lo tanto el grupo CLX tiende a sufrir menor impacto en *Limitación Funcional* (0.2 ± 0.4) y mayor *dolor* frente a los otros protocolos.

El grupo CLX manifestó una mayor tendencia a sufrir menos complicaciones, menos severas y menos sintomatología oral, lo cual pudo implicar la menor severidad de impacto registrada tanto en Calidad de Vida General como en Calidad de Vida Oral (Tabla 31).

La mayoría de los sujetos que manifestó no haber sufrido ningún síntoma oral de relevancia o importancia tal como para repercutir en su CVO pertenecían al grupo de cohorte de la CLX (35.7% no consideró causa alguna que implicase un empeoramiento considerable de su CVO tras el trasplante).



Protocolo 2 (Tatum Verde®)

Fue el grupo con mayor número de sujetos portadores de prótesis dental (28.6±46.8).

Registró los valores más elevados de registro de Índice de Placa (57.0±33.8).

Incluye los sujetos que registraron, previamente a la realización del TPH, una mayor frecuencia habitual en la aparición de disgeusia/ xerostomía (71.4%). Este hallazgo puede implicar que, posteriormente, los sujetos del protocolo Tatum registraran como una de las causas principales con repercusión en su CVO la *sequedad* (28.6%) seguida del mal *sabor de boca* (21.4%) (Ver Tabla 32).

El grupo Tatum ofrecía los resultados más negativos en cuanto a la dimensión *Discapacidad Física* registrados al valorar el cambio en el bienestar de la muestra tras el TPH. Un 35% del grupo Tatum manifestó encontrarse peor tras el trasplante en lo relativo a la dimensión *Discapacidad Física*, frente a un 25% de los otros dos grupos. Resumido en Figura 25 del apartado de Resultados. Fue además el único protocolo de ensayo que registró resultados negativos (empeoramiento) en cuanto a la *Discapacidad Psíquica* tras el TPH.

Mayor puntuación media de severidad de impacto en CV que el resto de grupos; 7.4±1.6 (Ver Tabla 28).

Protocolo 3 (Suero/grupo control)

Resultó ser de forma casual el grupo con menor número de pacientes portadores de prótesis dental (16.7±38.9) (Tabla 9).

También fue el grupo con mayor número de sujetos que Sí finalizaron el tratamiento odontológico antes de iniciar fase de acondicionamiento quimioterápico (Ver Tabla 26).

Los sujetos del grupo control eran los que en menor porcentaje (58.3%) cepillaban diariamente sus dientes de dos a tres veces al día, y también los que en menor porcentaje complementaba de alguna manera su higiene bucodental en comparación a los otros dos grupos, tal y como quedó registrado en Tabla 24. Pese a todo registraron la mayor media de dientes sanos por sujeto (21.4±7.8 dientes sanos/sujeto), aunque también fue el grupo con valores más elevados de Índice de Sarro (65.9±70.5).

Mayor impacto en *Limitación Funcional* (0.6±0.5) de los tres protocolos tras el trasplante. (Ver Tabla 30).

Mayor grado de aparición de *Disgeusia* tras el tratamiento (en un 77.8% de la muestra del grupo control, frente a los otros dos grupos; 11.1% en CLX y 33.3% en Tatum).

Los sujetos de este grupo consideraron en mayor porcentaje como principales causas de impacto en CVO el *dolor* y el *mal sabor* de boca (27.3% en ambos casos). Datos detallados previamente en Tabla 32.



A modo de resumen y en términos generales, la aplicación de CLX muestra los resultados más positivos en cuanto al cambio en el bienestar oral de los pacientes tras haberse sometido al TPH.

Toda esta lista de “tendencias” en los resultados nos lleva a considerar que pese al reparto aleatorio de sujetos en los protocolos de ensayo, existen ciertas diferencias entre los grupos, principalmente en lo referente las condiciones de salud bucodental preoperatorias. Es decir, los sujetos del protocolo de ensayo CLX mostraron unos valores de higiene y salud bucodental mejores que los otros grupos en el momento inicial del estudio (primera consulta odontológica). Esto ha podido repercutir posteriormente en que el grupo que utilizó la CLX mostró los resultados más positivos en cuanto a complicaciones/alteraciones a nivel oral y en cuanto a impacto en términos de CVO. Esto implicaría que el factor pronóstico más relevante sería el estado de salud preoperatorio y los hábitos higiénicos como plantearon algunos autores (23) (29) (53) (84) (91) (25) (112). Pero también es posible que el efecto antiséptico y antiinflamatorio de la CLX haya conseguido prevenir de forma más eficaz la aparición de complicaciones, especialmente de la mucositis.

6.5.2 Respecto a Calidad de Vida Oral.

Utilizando el cuestionario OHIP-14sp (158) para evaluarla repercusión del tratamiento oncológico en términos de CVO, observamos que se supera el 78% de sujetos que han manifestado previamente al tratamiento impacto en alguno de los ítems del cuestionario, y que posteriormente al tratamiento, durante la manifestación de las complicaciones agudas, ese porcentaje aumenta a más del 92%.

- Comparación porcentual del impacto en CVO entre el proyecto actual y otros estudios previos.

Las cifras del OHIP-14sp inicial (antes del trasplante) son similares a las de un estudio realizado a la población general española, concretamente en la ciudad de Granada, sobre una muestra de población adulta de 270 sujetos en 2004. En la muestra actual, hasta un 78.6% manifestaron impacto en términos de CVO en al menos una de las dimensiones del OHIP-14sp, mientras que en la población adulta española del estudio de 2004 las cifras de impacto en CVO superan el 80% (146)(Fig. 51).

Podríamos considerar a los sujetos del estudio antes de iniciar el tratamiento como cualquier otro sujeto de la población española, aunque los sujetos de la muestra del proyecto, al menos el 80% de ellos, había recibido previamente quimioterapia antes de la exploración



inicial y las repercusiones orales de dicho tratamiento son conocidas (13) (15) (27) (29) (33) (37)(53)(84)(94)(148) (149) (151). Pero bien porque la aplicación de la terapia con citostáticos no se estaba realizando en el momento de la consulta y del registro del primer OHIP-14sp, o bien porque para los sujetos de la muestra los problemas orales eran algo secundario frente a su problema principal (el cáncer) tal y como algunos relataron, los resultados obtenidos fueron similares a los del estudio realizado en la población española general, utilizando la misma metodología de cálculo de impacto y prevalencias.

Pero el estado de salud oral de la población española ha ido mejorándose según las últimas encuestas (2005 y 2010) (160) (161) lo que implicaría que probablemente en la actualidad serían esperables unas menores cifras de impacto, ya que sabemos que la prevalencia de dolor oral por culpa de la boca se ha reducido en la población adulta desde 1/3 a un 1/4 (159). En el hipotético caso de comparar los datos obtenidos en cuanto a CVO en el proyecto con un estudio actualizado de la CVO en población adulta española, lo predecible sería obtener unos datos de impacto inferiores en la población general frente a la población de estudio que recibió TPH.

Otro estudio realizado por este mismo equipo investigador en 2010 evaluó una muestra de 64 pacientes oncológicos [19] que recibían tratamiento neoplásico a base de quimioterapia. Según dicho “estudio piloto”, el 87.5% de la muestra manifestó afectación en CVO por el tratamiento oncológico (152). Dichas cifras fueron aproximadamente un 4.5% inferior a las cifras obtenidas en la muestra de estudio del proyecto actual (92%) (Fig.51).

Podríamos considerar que esta similitud de resultados se debe a dos factores:

- En ambos estudios, el “piloto” y el actual, los pacientes recibieron tratamiento quimioterápico.
- Pese a que en el TPH el tratamiento por medio de citostáticos puede considerarse más agresivo en lo que se refiere a la inmunosupresión/mielosupresión que provoca, lo cual implicaría un mayor grado de repercusión en la cavidad oral y con ello en términos de CVO, el proyecto actual pautó una serie de medidas y recomendaciones preventivas (protocolos de ensayo) frente al proyecto anterior o “estudio piloto”, en el que se evaluó a un grupo de pacientes que no seguían ningún tipo de pauta/recomendación odontológica distinta a la diaria y habitual.



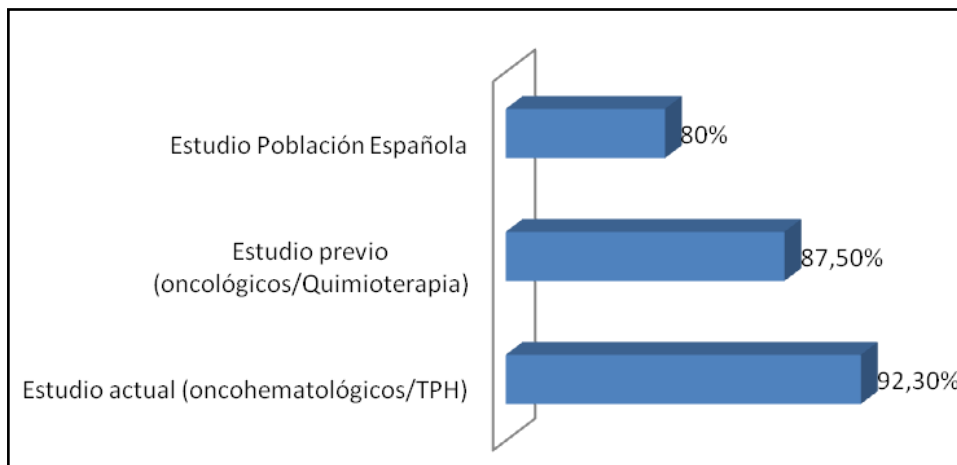


Figura 51: Comparación porcentual del impacto en CVO entre los estudios de referencia y el actual proyecto.

Se podría concluir, aunque en ninguno de los casos la muestra es representativa para el sector de la población estudiado, que la mayor incidencia de afectación en el grupo de estudio actual (oncohematológicos tratados con TPH) en términos de CVO evaluados por medio del OHIP-14 sp (Ver Fig.51) se debe entre otras cosas a los efectos secundarios y a la repercusión a nivel oral debidos al tratamiento, bien la quimioterapia previa de acondicionamiento o por el estado de inmunosupresión que implica el tratamiento de TPH.

- *Comparación de las Dimensiones de CVO más afectadas en el proyecto actual y otros estudios.*

Centrándonos en el proyecto actual, observamos que tras el proceso del TPH, la dimensión en términos de CVO más afectada pasó de ser la *Limitación Funcional* (35.8% de la muestra con una media de impacto 0.4 ± 0.6) según el análisis del OHIP-14sp de la muestra previamente al tratamiento, a ser la dimensión *Dolor* (71.8% de la muestra afectada, con una media de impacto de 0.7 ± 0.8) en el registro del OHIP-14 sp posterior al tratamiento (Ver Tabla 15).

En los datos recogidos en el estudio previo a nivel de la población adulta Española(146) fue la dimensión de *Discomfort Psíquico* (53.7%) la que registró mayor impacto, dejando en un segundo puesto la *Limitación Funcional* (poco más del 50%), que fue la dimensión más afectada en la muestra del proyecto actual antes de realizarse el TPH. La dimensión *Dolor* afectó aproximadamente al 40% de la población adulta evaluada.

Comparamos también estos datos con los resultados obtenidos en nuestro “estudio piloto” de 2010, realizado por este mismo equipo, sobre pacientes oncológicos bajo



tratamiento quimioterápico, donde la dimensión del OHIP-14sp mayoritariamente afectada fue la *Limitación Funcional* (67.2%), seguida de la dimensión *Dolor* (54.7%)(152).

La diferencia en los resultados relativos a la dimensión oral con mayor impacto en CVO estaría relacionada con la presencia y/o aparición de las complicaciones orales derivadas del tratamiento antineoplásico y de la inmunosupresión debida al TPH, tales como la mucositis, que pueden provocar dolor, por lo que parece lógico que en la fase aguda los principales problemas de nuestros pacientes trasplantados estén más relacionados con el *Dolor* que con la *Limitación funcional*.

- *Comparación de los Ítems del OHIP-14sp más afectados en la muestra antes y después del TPH.*

Otro hallazgo en términos de CVO es el cambio de los ítems principalmente afectados antes y después de recibir el tratamiento oncohematológico; en un primer registro del OHIP-14, los ítems con mayor frecuencia de impacto (“muchas veces”) fueron los ítems 5 (*timidez*), 6 (*preocupación*) y 7 (*insatisfacción con la alimentación*), como se indicaba previamente en el apartado de Resultados (Fig.37), relacionados dichos ítems mayoritariamente con la dimensión *Discomfort Psíquico*.

Posteriormente al TPH, fueron los ítems 2(*sensación de mal sabor*), 4 (*incomodidad a la hora de comer*) y 6 (*preocupación*) los que registraron una mayor frecuencia de impacto (“muchas veces”) (Fig.38). Se repite el ítem 6 (*preocupación*), perteneciente a la dimensión *Discomfort Psíquico*, tanto antes como después del TPH dentro de los de mayor frecuencia de impacto.

La razón principal es que los motivos de impacto en CVO oral cambian y surgen las causas debidas al propio trasplante y a las consecuencias del tratamiento, por lo que pasan de ser los ítems 5, 6 y 7 que son *timidez*, *preocupación* e *insatisfacción con la alimentación* (muchas veces los ítems 5 y 6 se extrapolan al estado de salud general y no se limita al oral), a ser 2, 4 y 6; *sensación de mal sabor*, *incomodidad para comer* y *preocupación*, afectándose no solo la dimensión *Discomfort Psíquico*(ítem 6), sino también *la Limitación funcional* (ítem 2) y la dimensión *Dolor* (ítem 4). Estos datos refuerzan la hipótesis que durante el tratamiento cambian no sólo la puntuación de impacto si no la relativa importancia de cada dimensión.

La media de ítems con impacto por sujeto pasó de 1.2 ± 1.8 en el registro inicial al 1.5 ± 1.3 posterior. Esto registra un ligero empeoramiento en la CVO de la muestra del proyecto actual.



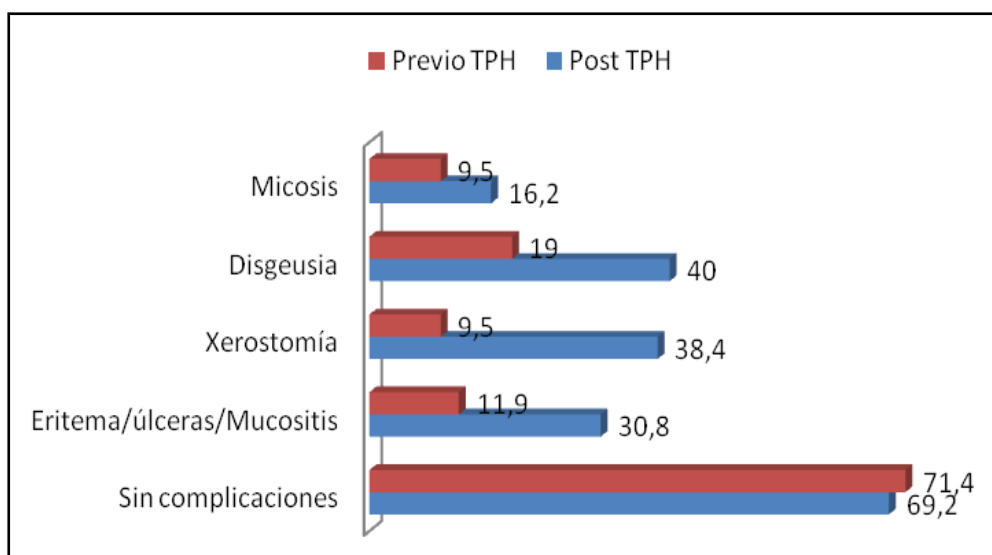


Figura 52: Comparación porcentual de la aparición de molestias o alteraciones orales en la muestra de estudio, antes y después del TPH

6.5.3 Complicaciones/alteraciones a nivel oral derivadas del trasplante.

- Comparación de la presencia de alteraciones a nivel oral antes y después del TPH

Comparando los datos analizados en la muestra del presente proyecto sobre la presencia de alteraciones a nivel oral, tanto antes como después de recibir el tratamiento de TPH, obtenemos unos resultados (aunque no extrapolables a la totalidad de pacientes que siguen este tipo de tratamiento) que reflejan un aumento de las complicaciones a nivel oral como consecuencia del tratamiento por medio del TPH. Las diferencias porcentuales entre la aparición de alteraciones orales antes/después del tratamiento se detallan en la Figura 52.

Como se observa en la Figura 52, la aparición de micosis, disgeusia, xerostomía y úlceras orales aumenta tras la realización del TPH. La única variable que disminuye en cuanto al porcentaje de aparición en la muestra posteriormente al tratamiento oncohematológico es la ausencia de complicaciones orales.



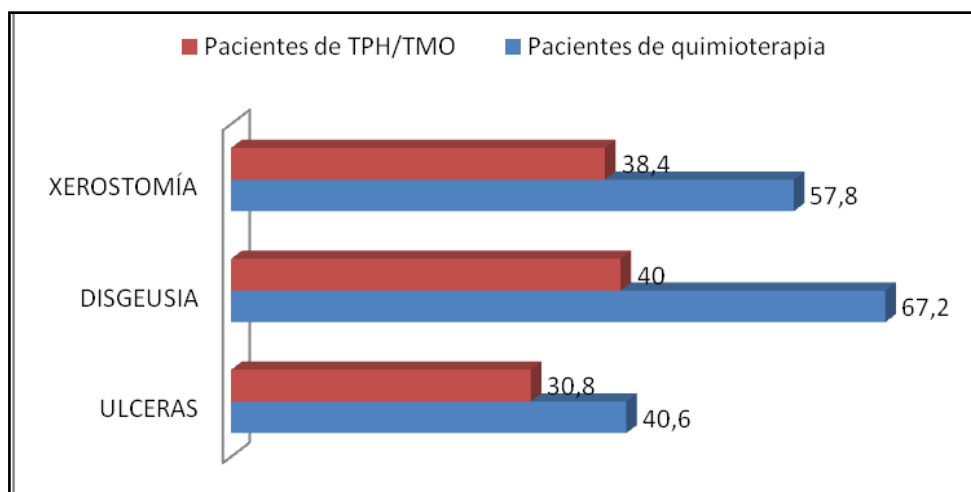


Figura 53: Comparación de las alteraciones/complicaciones derivadas del tratamiento oncológico entre la muestra de estudio actual y el estudio "piloto"

- *Comparación de la presencia de alteraciones a nivel oral con otros estudios revisados.*

Si comparamos estos resultados consecuencia del TPH a nivel oral con los resultados obtenidos en el "estudio piloto" sobre la muestra de 64 pacientes oncológicos que recibieron quimioterapia, observamos que, en contra de lo que pudiera estimarse en base a las cifras de impacto en CVO, en nuestro proyecto las incidencias de complicaciones orales tras el TPH fueron inferiores a lo registrado en el estudio precedente, sobre todo en lo que se refiere a la disgeusia (67.2% de pacientes del estudio piloto registraron haber padecido alteración del sentido del gusto, frente a un 40% del proyecto actual) (Fig.53).

Una de las principales causas podría deberse al hecho de que, pese a que el tratamiento por medio del TPH, con la quimioterapia de acondicionamiento asociada, es más agresivo que el tratamiento oncológico basado únicamente en quimioterapia, y existe un mayor riesgo de padecer mucositis, infecciones bucodentales, etc. el grupo de la muestra, en comparación con los sujetos del "estudio piloto" de 2010, siguieron un protocolo de ensayo (CLX, Tatum o control) con medidas y recomendaciones específicas y preventivas, con el objetivo de evitar o al menos reducir el impacto de dichas complicaciones y efectos secundarios a nivel oral.

Conocemos de otros estudios previos (27) (61) (66) (96) que la prevalencia de mucositis ronda el 12-40% en pacientes quimioterápicos y hasta el 75% en aquellos que reciben tratamiento con TPH y pasan por un proceso de inmunosupresión. Nuestras cifras de mucositis son inferiores (30,6%), parte atribuible a un tamaño pequeño de muestra, pero atribuible también a la realización de un protocolo de ensayo preventivo y paliativo por parte de los pacientes de nuestro estudio.



6.5.4 Influencia de la finalización o no del tratamiento dental.

En cuanto a la influencia en términos de CVO, aunque los resultados no hayan sido estadísticamente significativos, se apreció una ligera tendencia a manifestar mayor afectación en la dimensión *Dolor* en los sujetos de la muestra que no finalizaron su tratamiento odontológico completo previamente al TPH (Ver Tabla 33).

Por otro lado, en lo que refiere a la presencia o no de complicaciones o alteraciones orales, la aparición de micosis no tiene una relación directa con la finalización o no del tratamiento dental previamente. Los datos se pueden valorar en la Tabla 34 del apartado de resultados, en la cual se recoge que 22 de los 29 sujetos que sí finalizaron el tratamiento odontológico diagnosticado NO manifestaron micosis durante las dos primeras semanas posteriores al TPH. Pero por otro lado en la Tabla 34 también se puede observar que de los 10 que sí manifestaron infección por hongos, sólo tres de ellos no habían terminado su tratamiento dental frente a siete que sí lo habían hecho.

Dentro de los posibles efectos secundarios o complicaciones a nivel oral derivadas del TPH también están la disgeusia y la xerostomía. En lo que se refiere a dichas complicaciones, la xerostomía se dio en un 38.4% de la muestra final, que aparece desglosado previamente en la Tabla 20, y la disgeusia en un 40%, pero no se puede concluir tras el análisis de los resultados que haya una relación estadísticamente significativa entre la aparición de dichas complicaciones y la no finalización del tratamiento dental previo. Los resultados muestran que el 60% de aquellos que no finalizaron su plan de tratamiento odontológico si manifestaron xerostomía, pero de los 15 sujetos que en total manifestaron sequedad de boca, 9 de ellos sí habían finalizado su tratamiento en el dentista (Tabla 35). En cuanto a la disgeusia, de los 30 pacientes que pudieron ser evaluados ya que seguían alimentación por vía oral, un 40% de ellos refirió mucha/muchísima alteración del gusto, y de ese 40%, más del 80% de los sujetos si habían concluido su tratamiento odontológico y llegaron a la fase de tratamiento con TPH con un buen estado de salud bucodental (Ver Tabla 36).

Con todos estos datos podríamos concluir que con este tamaño muestral no podemos establecer una relación directa entre un estado de salud bucodental óptimo y la reducción de las complicaciones y/o alteraciones a nivel oral consecuencia del TPH de manera considerable. Aunque debemos tener en cuenta que ninguno de los participantes en el proyecto presentaba infecciones odontogénicas agudas o subagudas, y las necesidades dentales pendientes de tratar por el subgrupo sin tratar, eran pocas y de baja severidad (Tabla 9, Tabla 11, Tabla 25).





CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

Tras el estudio y análisis de los datos recogidos, podemos esgrimir las siguientes conclusiones:

- La finalización del tratamiento odontológico para lograr un buen estado de salud bucodental antes del TPH, no supone un factor clínico modulador relevante en cuanto al impacto en CVO. Sin embargo, si hay una ligera tendencia estadística a manifestar menor *Discomfort* aquellos pacientes que sí concluyeron el tratamiento odontológico propuesto. Tampoco este factor parece tener repercusión en el grado de aparición de complicaciones orales (mucositis, xerostomía o disgeusia).
- Los pacientes asignados a cualquiera de los dos protocolos experimentales que contenían productos antisépticos/antiinflamatorios (CLX o Tatum), pero sobre todo los asignados al grupo CLX sufrieron significativamente un menor grado de impacto en CVO y menores complicaciones orales que los del grupo control (agua salada).
- A los 7-10 días del trasplante, la prevalencia de impacto en CVO se había elevado desde los 78.6% a los 92.6%, según el OHIP-14sp, empeorando los pacientes sobre todo en las dimensiones *Dolor* (38.5%) y *Discapacidad Física* (30.8%).
- Un 43.6% de los sujetos consideró que su calidad de vida oral empeoró tras el TPH
- Las complicaciones orales más frecuentes en pacientes trasplantados como consecuencia del TPH fueron la disgeusia (40%) y la xerostomía (38.5%), seguido de las mucositis (30.8%) y las candidiasis orales (25.6%). Las dos primeras percibidas como severas y permanentes.
- El TPH generó un impacto más severo en CV (de 7.1 a 7.4 puntos sobre 10) que en CVO (de 3.4 a 5.6 puntos sobre 10). Los principales motivos de impacto en CV fueron de origen *gástrico* (41%), seguido del *cansancio* (28.2%). Mientras que las causas de impacto en la CVO de la muestra fueron el *Dolor/Molestias* (17.9%), seguido del mal sabor (15.4%).





BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Salinero Peral M. Manual de trasplante hematopoyético para pacietnes, donantes y cuidadores. Salamanca: Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca; 2013.
2. National Cancer Institute. NCI. Hojas informativas. [Online];2010 [cited 2014]. Available from: www.cancergov.com.
3. Foundation TBM. Bonemarrow. [Online];2010 [cited 2012]. Available from: www.bonemarrow.org.
4. Bermejo Ferrol A, Oñate Sánchez R. Asistencia odontológica a pacientes con desórdenes inmunitarios. En: Bullón Fernández P, Machuca Portillo G. Tratamiento odontológico en pacientes especiales. 2nd ed. Madrid: Laboratorios Normon; 2004: 377-406.
5. Öhrn K. Oral Health and Experience of Oral Care among Cancer Patients during Radio- or Chemotherapy. Uppsala University. Tesis Doctoral; 2001.
6. González Barón M, Castelo Fernández B, Sereno Moyano M. El Cáncer. En: Diaz Rubión E GSJ. Enfermedades oncológicas: Consejos para pacientes. Publicaciones Permanyer; 2007: 3-14.
7. Monteiro Morgade Dias Nunes S. Evaluación del cambio en pacientes oncológicos: un enfoque estadístico. Universidad de Salamanca: Tesis Doctoral; 2009.
8. Corrato Mena A, Gallego Plazas J. Etiología del cáncer. Guía Docente en oncología. SCM; 2004: 1-34.
9. Aranda Aguilar E, De la Haba Rodríguez J, Morales Chamorro R. Historia natural del cáncer. Guía Docente en oncología. SCM; 2004: 35-38.
10. Cubedo R, De la Serna J, Valerio M. Cáncer; 101 preguntas esenciales para los enfermos y sus familias. Sanofi Aventis; 2007.
11. López Gallindo M. Valoración clínica del estado dental y periodontal en un grupo de pacientes oncológicos previo inicio de la quimioterapia. Universidad de Valencia: Tesis Doctoral; 2006.
12. Swederlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et all. Clasificación de la OMS de los tumores de los tejidos hematopoyéticos y linfoides. IARC. 2008.
13. Oñate Sánchez R, Cabrerizo Merino C. Asistencia odontológica a pacientes oncológicos. En: Bullón Fernández P, Machuca Portillo G. Tratamiento odontológico en pacientes especiales. Madrid: Laboratorios Normon; 2004: 407-444.
14. Hematología Sd. Hematosalamanca. [Online]. [cited 2014]. Available from: www.hematosalamanca.com.



15. Silvestre Donat FJ. El paciente oncológico en odontología. En: Silvestre Donat FJ. Odontología en pacientes especiales. Valencia: PUV; 2007: 241-248.
16. Martínez-Sahuquillo Márquez A. Manifestaciones orales de las enfermedades hematológicas. En: Tratado de Odontología. Tomo III. Madrid: Trigo Ediciones; 1998: 3173-3180.
17. Oñate Sánchez R, Bermejo Fenoll A. Tratamiento dental del paciente oncológico. En: Bascones Martínez A. Tratado de Odontología. Tomo III. Madrid: Trigo Ediciones; 1998: 3281-3290.
18. Sanz Sánchez I, Bascones Martínez A. Otras enfermedades periodontales I: Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas. Av Periodon Implantol. 2008; 20(1): 59-66.
19. Silvestre Donat FJ. El paciente oncológico. En: Silvestre Donat FJ. El paciente médicamente comprometido en la clínica dental. Valencia: Laboratorios Kin; 2002: 13-147.
20. Martínez Climent J. Clasificación genómica de los linfomas. Hematología. 2003; 7(2): 51-52.
21. Conde G. Nuevos conceptos de Mieloma Múltiple. HCHCh. 2006; 17: 238-241.
22. Epstein JB, Philips N, Parry J, Epstein M. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2002; 30: 785-792.
23. Puyal Casado M, Jiménez Martínez C, Chimenos Küster E, López López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal de los pacientes con hemopatías malignas. Med Oral. 2003; 8: 10-18.
24. Cho S, Cheng A, Cheng M. Oral care for children with leukaemia. HKMJ. 2000; 14(2): 203-207.
25. López Galindo M, Bagán J, Jiménez Soriano Y, Alpiste F, Camps C. Clinical evaluation of dental and periodontal status in a group of oncological patients before chemotherapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006; 11: 17-31.
26. Tejada Domínguez F, Ruíz Domínguez M. Mucositis oral: decisiones sobre el cuidado bucal en pacientes sometidos a radioterapia y quimioterapia conforme a la evidencia. Enfermería Global. 2010; 18: 1-22.
27. Ricci Volpato L, Marchini Oliveira T. Radiation therapy and chemotherapy induced oral mucositis. Rev Bras Otorrinolaringol. 2007; 73(4): 562-568.
28. Sanz Ortiz J, Rivera Herrero F, De Juan Ferré A, Vega Villegas M. Tratamiento oncológico activo de la enfermedad neoplásica avanzada y terminal. Med Clin. 2000; 114: 302-307.



29. Sabater Recoloms M, Rodríguez de la Rivera Campillo M, López López J. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico: pautas de actuación odontológica. *Av Odontoestomatol.* 2006; 22(6): 335-342.
30. Sacristán Rodea A, Álvarez Sánchez B, De Dios del Valle R. Papel del médico de Atención Primaria en el seguimiento del paciente oncológico en tratamiento: efectos secundarios y en tratamiento. *Soporte Int Ter Sist Nac Salud.* 2001; 25: 149-160.
31. Bakemeir R, Qazi R. Conceptos básicos de la quimioterapia antineoplásica y principios de la oncología médica. In P R. *Oncología Clínica. Enfoque multidisciplinario para médicos y estudiantes.* Elsevier Science. 2003: 1146-1155.
32. Chaveli López B, Gavaldá Esteve C, Sarrión Pérez M. Dental treatments considerations in the chemotherapy patients. *J Clin Exp Dent.* 2011; 3: 31-42.
33. Caribé Gomes F, Chimenos Küstner E, López López J, Finestres Zubeldia F, Guix Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral.* 2003; 8: 178-187.
34. Duncan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis- causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 853-874.
35. Martínez M, García F, Hernández M, Manzanera Saura J, Garrigós J. Los citostáticos. *EG.* 2002: 1-16.
36. Duarte Ruiz B, Altura Guillén O, Iso Rivera I. Radioterapia y quimioterapia. En: *Cirugía oral y Maxilofacial.* Barcelona: Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial; 2004:1135-1165.
37. Barasch A, Safford M, Eisenberg E. Oral Cancer and oral effects of anticancer therapy. *Mt Sinai J Med.* 1998; 65(5-6): 370-377.
38. Higuero Moreno F. Tratamientos del cáncer; posibilidades quirúrgicas en el tratamiento del cáncer. En: Álvarez Rodríguez JA. *El cáncer, proceso oncológico integral.* León: Sociedad Española de Enfermería Oncológica; 1997:245-255.
39. Westbrook S, Paunovich E, Freytes C. Adult hemopoietic stem cell transplation. *J AM Dent Assoc.* 2003; 134: 1224-1231.
40. Lozano J, Cuellas F. Trasplante de médula ósea. Revisión de actualidad. *Acta Med Colomb.* 1991; 16(6): 322-332.
41. Passweg J, Halter J, Bucher C, Gerull S, Heim D. *Swiss Med Wkly.* [Online]; 2012. Available from: www.smw.ch.
42. Andrykowski M, Greiner C, Altmaier E, Burish T, et all. Quality of life following bone marrow transplantation: finding from a multicentre study. *British Journal of cancer.* 1995; 71: 1322-1329.



43. Fall Dickson JM, Mock V, Berck RA, Grimm PM, Davidson N, Gaston JF. Stomatitis related pain in women with Breast cancer undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer Nurs.* 2008; 31(6): 452-461.
44. Villasis Keever A, Mosqueda J. Infecciones en trasplante de médula ósea. *Revista de investigación clínica.* 2005; 57(2): 381-386.
45. Logue M, Savani B. Understanding basic steps to hematopoietic stem cell transplantation evaluation. *Am J Blood Res.* 2013; 3(2): 102-106.
46. Rafeah N, Fadilah S. The A-B-C of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Med J Malaysia.* 2009; 64(1): 94-101.
47. Ljungman P, Urbano Ispizua A, Cavazzana Calvo M, et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: Definitions and current practice in Europa. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 439-449.
48. Cárdenas Cardós R. Trasplante de médula ósea. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2000; 7(2): 68-72.
49. Potter M, Kerridge I. Bone marrow and stem cell transplantation. *Medicine.* 2004; 32: 46-49.
50. Tabbara S, Zimmerman K, Morgan C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Intern Med.* 2002; 162(14): 1558-1566.
51. López Pintor R. El paciente trasplantado: lesiones orales y protocolos de tratamiento odontológico. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral; 2001.
52. Khouri V, Pereira Lima A, Rodrigues M. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J.* 2009; 20(3): 215-220.
53. Keefe D. Mucositis management in patients with cancer. *Supportive Cancer Therapy.* 2006; 3(3): 154-157.
54. Belmm LEJ, Rose P, Martin PFH. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Supports Care Cancer.* 2000; 8: 33-39.
55. Domínguez Gómez M, Rodas Díaz C. Enfermedad Injerto contra Huesped. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2012; 21(3): 104-108.
56. McGuire D, Jonshon J, Migliorati C. Promulgation of guidelines for mucositis management: educating health care professionals and patients. *Support care Cancer.* 2006; 14: 548-557.
57. Keefe DM PDSM. Developing evidence-based guidelines for management of alimentary mucositis: process and pitfalls. *Support Care Cancer.* 2006; 14: 492-498.
58. Cawley M, Benson L. Current trends in managing oral mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing.* 2005; 9(5): 584-592.



59. Milián Masanet M. El paciente trasplantado. Papel del odontólogo. En: Bagán JV SC. Medicina y Patología Oral. Valencia: Medicina Oral SL; 2006: 303-306.
60. Lalla R, Peterson D. Treatment of mucositis, including new medications. Cancer J. 2006; 12(5): 348-354.
61. Robien K, Schubert M, Bruemmer B. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. J Clin Oncol. 2004; 22: 1268-1275.
62. Martín Peña G. Dieta y cáncer. En: Gomez Candela C SGA. Soporte Nutricional en el Paciente Oncológico. Madrid: You&Us; 2004: 115-131.
63. Marrero Martín J, Aguado Gálvez F, Aguado Gil J. Lesiones por agentes externos. En: Aguado F AJBJBCBJBAea. Manual práctico de lesiones orales. Barcelona: Glosa; 2010:41-54.
64. Blijlevens N, Donnelly J, De Pauw B. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. Bone Marrow Transplant. 2000; 25: 1269-1278.
65. Brown C, Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis. Semin Oncol Nurs. 2004; 20: 16-21.
66. Peterson D, Bensadoun R, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. Annals of Oncology. 2009: 20-24.
67. Raber Durlacher J, Ela S, Barasch A. Oral mucositis. Oral oncology. 2010; 46: 452-456.
68. Uderzo C, Fraschini D, Balduzzi A. Long term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia. Bone Marrow Transplantation. 1997; 20: 865-869.
69. Keefe D. Mucositis guidelines: what have they achieved and where to from here? Support Care Cancer. 2006; 14: 489-491.
70. Sonis S, Elting S, Keefe D, Peterson D. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal injury pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients. Mucositis perspectives and clinical practice guidelines Cancer Supplement. 2004; 100(9): 1995-2025.
71. López Castaño F, Oñate Sánchez R, Roldán Chicano R, Cabrerizo Merino M. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005; 10: 412-421.
72. Huangh A, O'Sullivan B. Cáncer oral: papel actual de la radioterapia y quimioterapia. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013; 18: 251-258.
73. Gabriel D, Shea T, Olajida O, Serody J, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. Semin Oncol. 2003; 30: 76-83.



74. Jimenez Duarte J. Aspecto sclínicos y tratamiento de la xerostomía. Acta de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2005 Marzo; 33(1): 14-20.
75. Gómez Moreno G, Guardia J, Aguilar Salvatierra A, Cabrera Ayala M, Calvo Guirado J. Eficacia del ácido málico 1% (Xeros Dentaïd Spray) en pacientes con xerostomía inducida por antihipertensivos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011; Ed.Especial SEOEME: 26-32.
76. Scully C, Bagán J. Adverse drugs reactions in the orofacial region. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15(4): 221-239.
77. Antoraz Pereda A, Casado de la Cruz L, Corral Lizana C, Cererro Lapiedra R, López Jornet P. Pacientes con xerostomía: un reto terapéutico para el odontoestomatólogo. Cient Dent. 2011; 8(3): 213-217.
78. Gavaldá Esteve C. Alteraciones de la secreción salival. In Bagán J, Scully C. Medicina y Patología Oral. Valencia: Medicina Oral SL. 2006: 215-236.
79. Silvestre Donat F. Alteraciones de la Secreción Saliva, Sialoadenosis. En: Bascones Martínez A. Tratado de Odontología. Tomo III. Madrid: Trigo Ediciones; 1998: 3159-3166.
80. Cassolato S, Turnbull R. Xertostomia: clinical aspects and treatment. Gerodontology. 2003; 20: 64-77.
81. Silvestre Donat F, Miralles Jordá L, Martínez Mihi V. Tratamiento de la boca seca: puesta al día. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2004; 9: 273-279.
82. Bermejo Fenoll A, López Jornet P. Lesiones de la mucosa bucal por agentes mecánicos, físicos y químicos. En: Bascones Martínez A. Tratado de Odontología. Tomo III. Madrid: Trigo Ediciones; 1998:3065-3072.
83. Chu E, De Vita V. Cancer chemotherapy Drug Manual: Physicians. 2011.
84. INC. Versión para el paciente. [Online]; 2010. Available from: www.cancer.gov.
85. Needleman I, Hyun-Ryu J, Brealey D, Sachdev M. The impact of hospitalization on dental plaque accumulation: an observational study. J Clin Periodontol. 2012; 39: 1011-1016.
86. Raber Durlacher J, Epstein J, Raber J, Van Dissel J, Van Winkelhoff A. Periodontal Infection in cancer patients treated with hog dose chemotherapy. Support Care Cancer. 2002; 10: 466-473.
87. Epstein JB,Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003; 96: 154-163.
88. Gallud D. Micosis. En Bagán JV, Scully C.Medicina y Patología Oral. Valencia: Medicina Oral SL; 2006: 47-54.



89. Bagán J, Milian Masanet M. Lesiones por agentes mecánicos, químicos y físicos en la mucosa oral. En: Bagán J, Scully C. Medicina y Patología Oral. Valencia: Medicina Oral SL; 2006: 13-20.
90. Beaven A, Shea T. The effect of palifermin on chemotherapy and radiation therapy induce mucositis: a review of the current literature. Supportive Cancer Therapy. 2007; 4(4): 188-197.
91. Niscola P, Scaramucci L, Romani C. Mucositis in the treatment of haematological malignancies. Annals Of Oncology. 2008; 19(7): 141-145.
92. Ayago Flores D, Ferriols Lisart R. Efectividad de la palifermina en la prevención de la mucositis oral en pacientes oncohematológicos. Farm Hosp. 2010; 34(4): 163-169.
93. Sonis S, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford W. Oral mucositis and the clinical and economics outcomes of hematopoietic stem cell transplation. J Clin Oncol. 2001; 8(19): 2201-2205.
94. Awidi A, Homsí U, Kakai R, Mubarak A, Hassan A. Double blind , placebo controlled croos-over study of oral pilocarpine for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis in adults patients with cancer. Eur J Cancer. 2001; 37: 2010-2014.
95. Bascones Martínez A, Vadillo Martín J, Rodrigo Rodríguez M. Manifestaciones orales de las reacciones adversas inducidas por medicamentos. En: Bascones Martínez A. Tratado de Odontología. Tomo III. Madrid: Trigo Ediciones; 1998: 3207-3223.
96. Alonso Castell P, Basté Dencás M, Creus Viles M. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. Farm Hosp. 2001; 25(3): 139-149.
97. López Jornet P, Bermejo Fenoll A. Enfermedades que cursan con úlceras, vesículas y ampollas en la mucosa bucal. En: Bascones Martínez A. Tratado de Odontología. Tomo III. Madrid: Trigo Ediciones; 1998: 3007-3024.
98. Martín Salces De Paz R, Canales M, Hernández Navarro F. Nutritional recomendations in hematopoietic stem cell transplantation. Nutrition. 2008; 24(7-8): 769-775.
99. Diz Dios P, Seoane Lestón J. Oral cancer pain. Oral Oncology. 2010; 46(6): 448-451.
100. Eguía del Valle A, Aguirre Urizar J. Dolor Mucogingival y Lingual. En: Ginestal Gómez E Aguirre Urizar J. Manual básico del dolor orofacial en odontología. Madrid: Ergon; 2012:41-46.
101. Rajesh V, Sonis S, Peterson D. Management of oral mucositis in patients with cancer. Dent Clin North Am. 2008; 52: 61-68.
102. Wolfgang J, Muchael H, Wenze C, Christoph C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. CA Cancer J Clin. 2001; 51: 290-315.



103. Rubenstein E, Peterson D, Schubert M. Clinical Practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer Supplement*. 2004: 2026-2046.
104. Sonis S. Pathobiology of mucositis. *Seminar in Oncology Nursing*. 2004; 20: 11-15.
105. Siré Gómez A, Albornoz López del Castillo C, Fuentes L, Queipo Caballero G. Consecuencias de la radioterapia e las afecciones de cabeza y cuello. *Archivo Medico Camaguey*. 1998: 1025-1055.
106. Peña Sánchez P. Tipos de toxicidad y escalas de valoración. *Oncología*. 2005; 28(2): 60-65.
107. Anthony L, Bowen J, Garden A, Hewson I, Sonis S. New thoughts on the pathobiology of regimen related mucosal injury. *Support Care Cancer*. 2006; 14(6): 516-518.
108. Cutler C, Li S, Kim H, Laglenne P. Mucositis after allogenic hematopoietic stem cell transplation: a cohort study of methotrexate-an non-methotrexate containing graft versus host disease prophylaxis regimens. *ASBMT*. 2005; 11: 383-388.
109. Barash A, Epstein J, Tilashlski K. Palifermin for the management of treatment induced oral mucositis in cancer patients. *Biologics: Targets&Therapy*. 2009; 3: 111-116.
110. Bascones Martínez A, Campo Trapero J, Cerero Lapiedra R, Esparza Gómez G. Protocolos de actuación odontológica en pacientes con necesidades especiales. UCM.
111. Schubert M, Keefe D, Elting L. Updated Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*. 2007; 109(5): 820-831.
112. McGuire D, Correa M, Jonshon J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 541-547.
113. Joshi V. Dental treatment planning and management for the mouth cancer patient. *Oral Oncology*. 2010; 46(6): 475-479.
114. Lucas V, Roberts G, Beighton. Oral health of children undergoing allogenic bone marrow transplantation. *Bone maroww transplatation*. 1998; 22: 801-808.
115. Reyes Vivanco C. Perspectiva y expectativas de la odontología frente al cancer oral. *Ciruj*. 2009; 77(1): 1-2.
116. Lourenço Núñez M. Calidad de vida y complicaciones orales del paciente que recibe tratamiento oncológico. Universidad de Salamanca: Trabajo de Grado; 2011.
117. Innocenti M, Moscatelli G, López S. Efficacy of Gelaclair in reducing pain in palliative care patients with oral lesions: preliminary findings from an open pilot study. *J Pain Symp Manag*. 2002; 24: 456-457.



118. López Andrade J, Diniz Freitas M, Otero Rey E, Peñamaría Mallón M, Blanco Carrión A. Factores de riesgo y prevención del cáncer oral. Actitud del odontólogo. RCOE. 2013; 18(2): 73-83.
119. Pitten F, Kiefert T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy induced leukopenia benefit from an antiseptic clorhexidine based oral rinse? A double-kind, block randomized, controlled study. J Hops Inf. 2003; 53: 283-291.
120. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. Contemp Clin Dent. 2011; 2(1): 8-12.
121. Dodd M, Dibble S, Miaskowski C, et all. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mothswashes to treat chemotherapy induced oral mucositis. Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000; 90: 39-47.
122. Castagna L, Benhamou E, Pedraza E, et all. Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: a double blind randomized controlled trial of sucralfate. Ann Oncol. 2001; 12: 953-955.
123. Etiz D, Erkal HS, Serin M, Kİçük B, Heparı A, Elhan AH et all. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignances. Oral Oncol. 2000; 36: 116-120.
124. Mahood D, Dose A, Loprinzi C, Veeder M, Athmann L, Therneau T. Inhibition of fluoracil induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol. 1991; 9(3): 449-452.
125. Vokurka S, Bystricka E, Koza V, Scudlova J, Pavlicoa V, Valentova D, et al. The comparative effects of povidone iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high dose chemotherapy and APBSCT: results of a randomized multicentre study. Supp Care Can. 2005; 13(7): 554-558.
126. Aisa Y, Mori T, Kudo M, all e. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan induced stomatitis in allogenic hematopoietic stem cell transplant patients. Support Care Cancer. 2005; 13(4): 266-269.
127. Nikoletti S, Hyde S, Shaw T, al e. Comparasion of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5fluorouracil. J Clin Nurs. 2005; 14: 750-753.
128. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et all. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. N Engl J Med. 2004; 351: 2590-2598.
129. Sandoval R, Koga D, Buloto L, Suzuki R, Div L. Managements of chemo and radiotherapy induces mucositis with low energy laser: initial results of A.C. Carmago Hospital. Journal of Applied Oral Science. 2003; 11: 337-341.
130. Mosqueda Taylor A, Luna Ortiz K, Irigoyen Camacho M, Diaz Franco M, Coll Muñoz A. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. Med Oral. 2004; 9: 204-211.



131. Buchsel P. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelaclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4: 1449-1454.
132. August D, Huhmann M. Clinical guidelines:nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33(5): 472-500.
133. Gómez Candela C, Canales Albenda M, Palma Milla S, De Paz Arias R, all. e. Intervención Nutricional en el Paciente Oncohematológico. *Nutr Hosp.* 2012; 27(3): 669-680.
134. Slade G. Measuring oral health and quality of life. Department of dental ecology, University of North Carolina. 1997.
135. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2009; 114(1): 7-17.
136. Velarde Jurado E, Avila Figueroa C. Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud Publica de Mexico.* 2002; 44(5): 448-463.
137. Schartzmann L. Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. *Ciencia y enfermería.* 2003; IX(2): 9-12.
138. Blasco T, Inglés N. Calidad de vida y adaptación a la enfermedad en pacientes con cáncer durante el tratamiento de quimioterapia. *Anuario de psicología.* 1997; 72: 81-90.
139. Antin JH. Long-term care after hematopoietic cell transplantation in adults. *N Engl J Med.* 2002; 347: 36-42.
140. Syrjala K, Martin P, Stephanie J. Delivering Care to Long-Term Adult Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation. *JCO.* 2012; 30(30): 3746-3751.
141. Savani B. How we can improve life expectancy and quality of life in long term survivors after allogenic stem cell transplantation?. *Semin Hematol.* 2012; 49: 1-3.
142. Montero Martín J. Calidad de vida oral en la población general. Universidad de Salamanca: Tesis Doctoral; 2006.
143. Barruso Feijó J, Sereno M, Sundlov A. Escalas de síntomas del paciente oncológico. En: González Barón M, Lacasta Reverte MA, Ordóñez A. Valoración clínica en el paciente con cáncer. Madrid: Médica Panamericana; 2006: 43-48.
144. Lucero Verdugo M, Camacho Alonso F, López Jornet P. Impacto de las enfermedades de la mucosa oral en la calidad de vida. Unidad Docente de Medicina Bucal. Universidad de Murcia.
145. Jokovic A, Locker D, Stephens M, Kenny D, Tompson B, Guyatt G. Validity and reliability of a questionnaire for measuring child oral health related quality of life. *J Dent Res.* 2002; 81(7): 459-463.



146. Montero Martín J, Bravo Pérez M, Albaladejo Martínez A, Hernández Martín L. Validation the Oral Health Impact Profile (OHIP-14sp) for adults in Spain. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009; 14(1): p. 44-50.
147. Espinosa E ZPPI. Cuestionarios de calidad de vida. En: González Barón M, Lacasta Reverte M, Ordóñez A. *Valoración Clínica del paciente con cáncer*. Madrid: Médica Panamericana; 2006: 17-27.
148. Harris D. Cancer treatment induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *The Clin Risk Manag*. 2006; 2: 251-258.
149. Redding S. Cancer therapy related oral mucositis. *J Dent Educ*. 2005; 69: p. 919-928.
150. Wardley A, Jayson G, Swindell R, Moergenster G, Chang J. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *British Journal of Haematology*. 2000; 110: 292-299.
151. Köstler W, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options of prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51: 290-315.
152. Lourenço Núñez M, Revuelta González E, Montero Martín J. Calidad de vida y complicaciones orales en pacientes con tratamiento neoplásico quimioterápico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal Ed.SEOEME*. 2011: 33-40.
153. Portenoy R, Thaler H, Korblith A. The Memorial Symptom Assessment Scale: An instrument for the evaluation of symptom prevalence, characteristics and distress. *Eur J Cancer*. 1994; 30(A): 1326-1336.
154. Manau Navarro C, Echevarría García J. Aspectos epidemiológicos y preventivos de la asistencia odontológica a pacientes con patología previa. En: Bullón Fernández P, Machuca Portillo G. *Tratamiento odontológico en pacientes especiales: Laboratorios Normon*; 2004: 35-68.
155. Wickham R, Rehwaldt M, Kefer C. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *ONF*. 1999; 26: 697-705.
156. Zorrilla Romera C, Vallecillo Capilla M. Importancia de los índices periodontales en la evaluación de los implantes osteointegrados. *Av Periodon Implantol*. 2002; 14(2): 75-79.
157. Montero Martín J, Yarte J, Bravo M, López Valverde A. Oral health-related quality of life of consecutive simple Spanish dental patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(6): 810-815.
158. Montero Martín J, Bravo M, Vicente M, Galindo M, López J, Albaladejo A. Dimensional structure of the oral health-related quality of life in healthy Spanish workers. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2010; 8(24): 1-9.



159. Montero J, Castillo-Oyagüe R, Lynch C, Alballadejo A, Castaño A. Self-perceived changes in oral health-related quality of life after receiving different types of conventional prosthetic treatments. A cohort follow-up study. *Jour Of Dent.* 2013; 41(6): 493-503.
160. Bravo Pérez M, Casals Peidró E, Cortés Martinicorena F, Llodra Calvo J. Encuesta de Salud Oral en España 2005. *RCOE.* 2006; 11(4): 409-456.
161. Coscolin Fuertes E, Llodra Calvo J. Encuesta poblacional: La salud bucodental en España 2010: Consejo de Dentistas; 2010.





ANEXOS

9 ANEXOS

9.1 Anexo I: OHIP-14 sp

El OHIP-14sp es un cuestionario adaptado del OHIP-49 (más corto pero igual de eficaz), que permite evaluar a través de 14 ítems (OHIP-1, OHIP-2, OHIP-3...) los principales problemas orales que repercuten en la calidad de vida oral del paciente de un muestra. Esos 14 ítems se desarrollan a lo largo de siete dimensiones (Limitación funcional, Dolor...), de dos ítems cada una.

DIMENSIONES E ÍTEMS DEL OHIP-14sp

1. LIMITACIÓN FUNCIONAL:
 - OHIP-1: problemas para pronunciar correctamente.
 - OHIP-2: sensación de mal sabor.
2. DOLOR:
 - OHIP-3: molestia o dolor.
 - OHIP-4: incomodidad para comer.
3. DISCOMFORT PSÍQUICO:
 - OHIP-5: timidez.
 - OHIP-6: preocupación.
4. DISCAPACIDAD FÍSICA:
 - OHIP-7: insatisfacción con la alimentación.
 - OHIP-8: interrupción de comidas.
5. DISCAPACIDAD PSÍQUICA:
 - OHIP-9: tensión/ansiedad.
 - OHIP-10: vergüenza/lástima.
6. DISCAPACIDAD SOCIAL:
 - OHIP-11: susceptibilidad con los demás.
 - OHIP-12: alteración de las tareas.
7. HANDICAP:
 - OHIP-13: vida menos satisfactoria.
 - OHIP-14: incapacidad para una vida normal.

OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version					
SITUACIONES	Nunca	Rara vez	Ocasionalmente	Bastantes veces	Muchas veces
1. Problemas al pronunciar correctamente					
2. Sensación de mal sabor					
3. Sensación de molestia o dolor					
4. Incomodidad a la hora de comer					
5. Timidez					
6. Preocupación					
7. Insatisfacción con la alimentación que lleva					
8. Interrupción de comidas					
9. Tensión o ansiedad					
10. Vergüenza o lástima					
11. Susceptibilidad/Irritabilidad con los demás					
12. Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
13. Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
14. Totalmente incapaz de llevar una vida normal					

9.2 Anexo II: Fórmulas magistrales utilizadas comúnmente en odontología para el tratamiento de la mucositis oral.

9.2.1 Para Prevención y tratamiento de complicaciones orales (96)

LIDOCAINA VISCOSA	1%	2%
Carboximetilcelulosa sódica	2g	2g
Lidocaina Clorhidrato	1g	2g
Nipagin Sódico	0,1g	0,1g
Agua destilada cps	100ml	100ml
LIDOCAINA EN ORABASE	1%	2%
Lidocaina base	1g	2g
Orabase cps	100g	100g
CONOCIMIENTO DEL LLANTEN		
Conocimiento del Llantén (5%)	120g	
Clorato potásico	8g	
Biborato sódico (Bórax)	6g	
Rodomiel	60g	
Resorcina	6g	
Agua destilada	120ml	

SALIVA ARTIFICIAL

Carboximetilcelulosa	0,5g
Sorbitol	3g
Cloruro potásico	0,12g
Cloruro sódico	0,084g
Cloruro cálcico	0,015g
Cloruro magnésico	0,005g
Fosfato dipotásico	0,034
Agua destilada	100ml

9.2.2 Otras fórmulas magistrales (96)

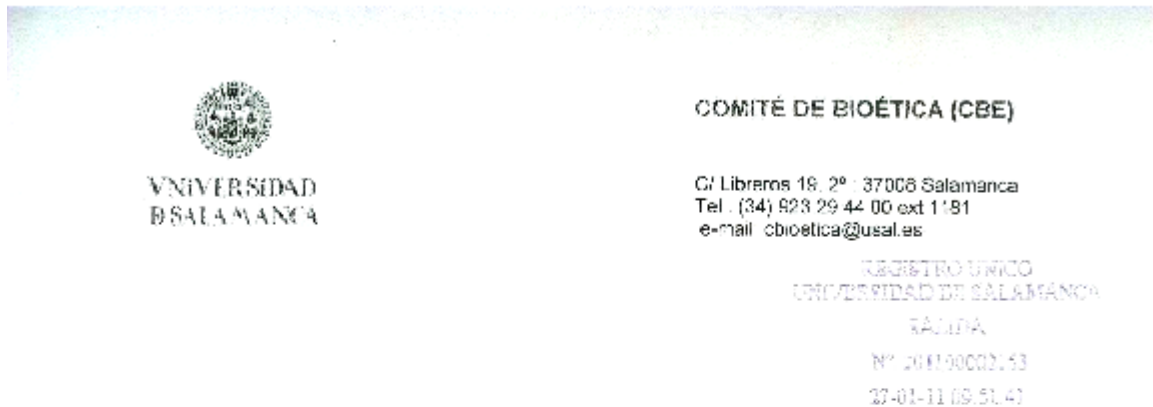
- Hexetidina(100ml)+Nistatina en suspensión (30ml)+ Mepivacaina al 2% (2,4ml)+ Bicarbonato sódico 1/6 csp (500ml).
- Hexetidina al 0,1% en sol.oral (200ml) + Metilprednisolona inyectable (40mg) + Agua para inyección (2ml) + Tetracaina al 1% inyectable sin adrenalina (2ml).
- Sucralfato (15ml) + Nistatina (6ml) + Difenhidramina (6ml).

9.2.3 Corticoterapia en orabase (23)

- Acetónido de triamcinolona al 0,1% en orabase
- Acetónido de fluocinolona al 0,1% en orabase
- Hidrocortisona al 1% en orabase



9.3 Anexo III: Informes de aprobación por parte del comité de bioética.



El Comité de Bioética de la Universidad de Salamanca, en su reunión del día 26 de enero de 2011, ha considerado las circunstancias que concurren en el proyecto de investigación titulado "Saneamiento dental y calidad de vida oral en el paciente oncológico. Ensayo experimental de cohortes preventivas", que tiene como investigador principal a D. JAVIER MONTERO MARTIN.

A la vista de la documentación presentada, este Comité ha acordado **informar favorablemente** el proyecto de investigación, ya que cumple los requisitos éticos requeridos para su ejecución.

Y para que así conste lo firmo en Salamanca a 26 de enero de 2011

José Mª Díaz Minguéz
Secretario del CBE



José Julián Calvo Andrés
Presidente del CBE

**HOSPITAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono: 923 29 15 15



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

**EL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL AREA DE SALUD DE
SALAMANCA,**

INFORMA:

Que el Proyecto de Investigación presentado por el Dr., Javier Montero Martín, que será llevado a cabo en el Hospital Universitario de Salamanca por las D.^{as} D.^a Dolores Caballero, D.^a Lourdes Vazquez y D.^a Lucía Lopez-Corral,

Titulado:

"SANEAMIENTO DENTAL Y CALIDAD DE VIDA ORAL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO. ENSAYO EXPERIMENTAL DE COHORTES PREVENTIVAS".

Que presenta como investigador principal a la Fundación Samuel Solórzano de la Universidad de Salamanca. SE AJUSTA A LAS NORMAS ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 23 de mayo de 2011.

EL SECRETARIO


Fdo.: Dr. Ignacio Dávila González



9.4 Anexo IV: Información sobre el proyecto de investigación y consentimiento informado para los pacientes.



NOTA INFORMATIVA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Objetivos del Proyecto

Determinar las necesidades odontológicas del paciente y pautarles un plan de tratamiento en función de la fase de tratamiento oncológico en que se encuentren.

Conocer el nivel de satisfacción del paciente y el impacto en su calidad de vida oral derivados de la quimio y/o radioterapia.

Proponer una serie de medidas preventivas y paliativas a las complicaciones orales surgidas a raíz del tratamiento oncológico.

Prevenir y tratar los efectos secundarios a la quimio y/o radioterapia con repercusión oral mediante la asignación aleatoria de los pacientes a tres protocolos preventivos de la aparición de mucositis, xerostomía y disgeusia.

Mejorar la calidad de vida oral, reduciendo las complicaciones orales del tratamiento antineoplásico mediante el saneamiento dental y el protocolo preventivo.

Valorar el impacto en calidad de vida del saneamiento dental y de los 3 protocolos aplicados.

Comparación de los factores moduladores del bienestar oral y del efecto del tipo de protocolo preventivo aplicado.

Procedimientos del Proyecto

Historia clínica detallada de cada paciente (incluyendo los datos relativos al a terapia antineoplásica)

Exploración oral:

Valoración de la placa dental

Valoración del índice de caries CAOD (Dientes cariados, ausentes u obturados)

Estudio de la cantidad de saliva

Valoración del Índice periodontal comunitario.

Cuestionario sobre la Calidad de Vida Oral para población española OHIP-14.

Valoración y evaluación inspeccional de las lesiones orales derivadas de los efectos secundarios de la quimioterapia y/o radioterapia sobre la cavidad oral (mucositis, infecciones secundarias...). Registro de tamaño, localización, y fotográfico.



Tratamiento dental: el paciente recibirá todos los tratamientos dentales que requiera su boca tras la exploración clínica minuciosa, siguiendo los protocolos clínicos estandarizados y aceptados por el Centro donde se realizarán los tratamientos (Clínica Odontológica).

Limpieza: quitará el sarro visible de los dientes presentes.

Curetajes: reducirá la carga microbiana en los tejidos blandos periodontales.(Sólo cuando el paciente presente bolsas periodontales).

Empastes: reemplazará el tejido dentario perdido por la acción microbiana con material estético (composite).

Extracciones dentales: eliminará los focos de infección que suponen los dientes infectados no restaurables mediante tratamiento conservador (endodoncia).



Impreso CBE-A3

Declaración de consentimiento informado



D/Dña.....

..... He sido informado de que mi participación en este estudio sobre “Saneamiento dental y calidad de vida oral en el paciente oncológico. Ensayo experimental de cohortes preventivas” es voluntaria. He sido informado de que mi participación no implica riesgo para la salud, de hecho el objetivo es mejorar mi estado de salud oral. Para ello doy mi consentimiento para que en el marco de este estudio me realicen todos los procedimientos de saneamiento dental (limpieza, empastes, endodoncias y extracciones) que el equipo investigador estime oportuno en base a su juicio clínico, utilizando los protocolos clínicos establecidos por el Centro (Clínica Odontológica. Universidad de Salamanca).

He sido informado de que el investigador adquiere el compromiso de responder a cualquier pregunta que se le haga sobre los procedimientos, diseños o hipótesis antes de mi incorporación, así como de los resultados agregados una vez concluida la investigación.

He sido informado de que soy libre de retirarme del experimento en cualquier momento sin penalización de ningún tipo.

Doy mi consentimiento informado para participar en este estudio sobre “cómo las personas sometidas a un tratamiento contra el cáncer pueden mejorar su calidad de vida oral, mediante el saneamiento dental y la aplicación de unas medidas locales que pretenden reducir la aparición de mucositis, alteración del gusto y la sequedad bucal”.

Consiento la publicación de los resultados del estudio siempre que la información sea anónima o se muestre de manera agregada de modo que no pueda llevarse a cabo una clara asociación entre mi identidad y los resultados. Entiendo que, aunque se guardará un registro de mi participación en el estudio, el investigador adquiere el compromiso de que todos los datos experimentales recogidos de mi participación sólo serán identificados por un número y en ningún caso se mostrarán asociados a mi identidad.

He sido informado de la responsabilidad que asumo con mi participación para el adecuado desarrollo del conocimiento científico de la Odontología. De las implicaciones que este conocimiento puede tener en la formación de otros odontólogos, en la aplicación clínica, o de aplicaciones técnicas. Por estas razones, he sido informado de la importancia de comportarme de forma honrada, esforzándome en hacerlo lo mejor posible en las diversas situaciones de esta investigación. Por lo tanto, si mi comportamiento no fuera honrado estaría contribuyendo a que se tomaran decisiones equivocadas en cualesquiera de estos ámbitos. Por último, es importante que no comente las características de los procedimientos o los objetivos de este estudio hasta que haya concluido toda la investigación.

Declaro mi intención de cumplir rigurosamente con las recomendaciones preventivas propuestas por el equipo investigador y comunicar lo acontecido en caso contrario.

Experimentador/a:

Participante:

Fecha

Yo _____

DNI/Pasaporte, _____



He leído la hoja informativa que me ha sido entregada.

He tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias.

He recibido suficiente información en relación con el estudio.

He hablado con la investigadora: Mónica Lourenço Núñez

Entiendo que la participación es voluntaria.

Entiendo que puedo abandonar el estudio:

Cuando lo desee.

Sin que tenga que dar explicaciones.

Sin que ello afecte a MIS cuidados médicos.

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación:

- Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos.
- Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercitar mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento.
- Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

Doy mi consentimiento sólo para participar en la investigación de la que se me ha informado, sin posibilidad de compartir o ceder mis datos clínicos a ningún otro investigador, grupo o centro distinto del responsable de esta investigación o para cualquier otro fin.

Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento, comprendo los compromisos que asumo y los acepto expresamente. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria para MANIFESTAR MI DESEO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE LAS CONSECUENCIAS ORALES Y EL IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos. Recibiré una copia de este consentimiento para guardarlo y poder consultarlo en el futuro.

Firmado: _____

TODOS LOS TRATAMIENTOS DENTALES SE LLEVARÁN A CABO POR LA INVESTIGADORA MÓNICA LOURENÇO NÚÑEZ, ODONTÓLOGA MAGISTER EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ESPECIALES POR LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA, UTILIZANDO LOS PROTOCOLOS CLÍNICOS ACPETADOS POR EL ILUSTRE CONSEJO GENERAL DE DENTISTAS DE ESPAÑA.



Según lo establecido en la LO 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos facilitados en éste cuestionario, (y en el resto de los que deba consignar para tramitar su atención en la Clínica), van a ser incorporados a un fichero automatizado de datos de carácter personal para la gestión, control y seguimiento de las historias clínicas. La entrega de los datos es voluntaria por parte del interesado y la negativa a suministrarlos implica la no formalización de relación alguna entre las partes. Todos los expedientes, documentos y registros (historia clínica, radiografías, fotografías, análisis, etc.) serán propiedad del Centro y podrán ser utilizados, (de forma anónima y respetando la confidencialidad de los mismos), con fines científico docentes acorde a la legislación vigente. Queda a disposición del paciente la posibilidad de petición de anulación o modificación de los datos citados, dirigiendo la solicitud a la gerencia de la clínica, (Prolongación Paseo Universidad de Coímbra S/N, 37007 Salamanca)

El paciente se compromete a cumplir las normas de horario y financiación del tratamiento establecido por el Centro, así como autoriza la realización de tantos exámenes complementarios como fueran necesarios para la realización de un correcto diagnóstico y plan de tratamiento.

El paciente entrará solo en la zona de gabinetes dentales y los acompañantes se quedarán en la sala de espera mientras se realizan las exploraciones o tratamientos.

Una vez realizado el diagnóstico y elaborado el plan de tratamiento correspondiente, se confeccionará un presupuesto individualizado para cada paciente.

Con mi firma en el presente documento queda constancia de mi acuerdo y aceptación de los puntos que se citan a continuación:

1. Autorizo a la Clínica Odontológica de la Universidad de Salamanca a obtener fotografías, diapositivas y / o videos de mi cara, mis maxilares y mis dientes.
2. Entiendo que las fotografías, diapositivas y los videos servirán como documentación de mi tratamiento, y que se podrán utilizar con intención didáctica en conferencias, demostraciones y publicaciones profesionales.
3. Entiendo también que si se utilizan las fotografías, diapositivas y / o videos, en alguna publicación, o como parte de una demostración, se hará todo lo razonablemente posible para ocultar mi identidad.

Salamanca a de de 200...

Nombre y apellidos del paciente.....

D.N.I.....

Firma del paciente





En caso de ser menor de edad o incapacitado judicialmente:

Nombre y apellidos del tutor o responsable legal.....

D.N.I. del tutor o responsable legal.....

Firma del tutor o responsable legal

Fdo. Mónica Lourenço Núñez

REVOCACIÓN

Don.....de años de edad, con domicilio en....., y DNI, tarjeta de residencia, pasaporte o identificación

REVOCO

El consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado.

En..... y fecha

9.5 Anexo V: Tríptico informativo entregado a los pacientes en las consultas externas del Servicio de Hematología del Hospital Clínico.

Dr. Javier Montero Martín

Lda. Mónica Lourenço Núñez



PROYECTO FINANCIADO POR
LA FUNDACIÓN EN LA
MEMORIA DE D. SAMUEL
SOLÓRZANO BARRUSO

CLÍNICA ODONTOLÓGICA UNIVERSITARIA

Campus Miguel de Unamuno. Calle
Alfonso X El Sabio s/n. 37007
SALAMANCA.

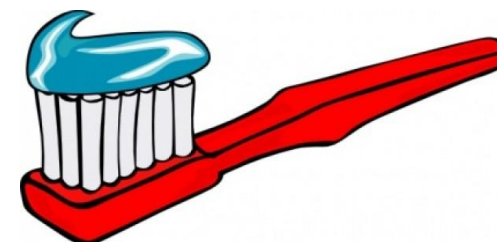


UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

*PROGRAMA PREVENTIVO.
UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.*

CLÍNICA ODONTOLÓGICA UNIVERSITARIA.
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO.

SANEAMIENTO DENTAL Y C.V.O. EN PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



PROYECTO
VOLUNTARIO Y
GRATUITO

Teléfono: **923-29 47 70**

SANEAMIENTO DENTAL Y CALIDAD DE VIDA ORAL EN EL PACIENTE ONCOHEMATÓLOGICO

La boca es vulnerable a los tratamientos de quimioterapia, de radioterapia aplicada en cabeza y cuello y al trasplante de médula (TPH)

Las principales complicaciones a nivel bucodental que pueden aparecer con el tratamiento oncológico son:

- **MUCOSITIS:** lesiones ulcerosas, en mayor o menor número y tamaño, que pueden resultar muy dolorosas.
- **BOCA SECA:** hiposialia o xerostomía. Sensación de menor cantidad de saliva y más espesa. Si es muy marcada aumenta el riesgo de caries.
- **ALTERACIÓN DEL GUSTO DE LAS COMIDAS:** disgeusia. Asociado en parte a la boca seca. Los alimentos pierden su sabor.

- **SANGRADO DE ENCÍAS:** al cepillado, al masticar, como de manera espontánea. Asociado a un problema periodontal consecuencia de la medicación/tratamiento (quimioterapia, corticoides...).

-**INFECCIONES:** principalmente la candidiasis (hongos) pero también bacterianas y/o víricas

¿CÓMO EVITAR O REDUCIR LAS COMPLICACIONES ORALES?

Es muy importante mantener una buena higiene oral antes, durante y después del tratamiento oncológico y seguir unas sencillas pautas:

- Utilizar un **cepillo** de dientes **suave o ultrasuave**.
- Cepillar los dientes **tres veces** al día (tras cada comida).
- Eliminar el **tabaco y el alcohol**.
- Mantener una **buena hidratación** de los labios y mucosa oral.
- Evitar sustancias irritantes (café, picantes, ácidos...) en la dieta y alimentarse excesivamente cariogénicos.
- **Retirar** las dentaduras/prótesis dentales si están mal ajustadas.



UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA

SERVICIO VOLUNTARIO Y GRATUITO

La Clínica Odontológica Universitaria y el servicio de Hematología del Hospital Clínico ofrecen un servicio **voluntario y gratuito** a aquellos pacientes del servicio que vayan a recibir posteriormente tratamiento mediante trasplante.

Se llevará a cabo:

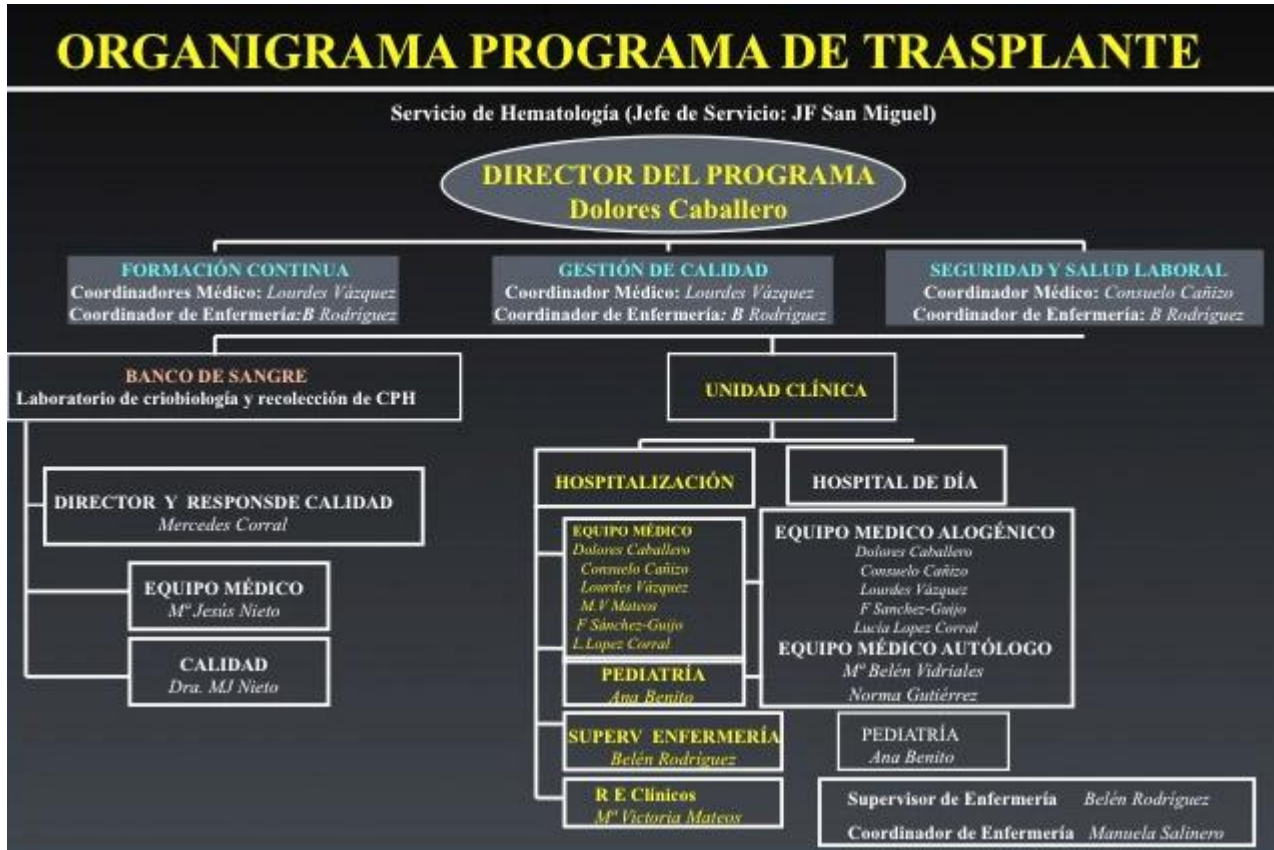
- Una **revisión dental** previa al inicio del tratamiento.
- Aquellos **tratamientos dentales** que sean necesarios para lograr un estado bucodental sano que disminuya el riesgo de complicaciones orales.

- **Recomendaciones y consejos** de higiene oral a seguir durante el tratamiento para

Disponible para pacientes derivados desde el servicio de hematología.

Tratamientos dentales facilitados por el proyecto: empastes, extracciones y limpiezas.

9.6 Anexo VI: Organigrama del Servicio de Hematología.



9.7 Anexo VII: Ficha de recogida de datos inicial.

IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA ORAL DEL TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS TRASPALANTADOS



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS

COHORTE: C.AUT/C.ALO

PT1/PT2/PT3

TPH Previo: SI / NO

FECHA: _____

NH:

Patología tumoral:

Nombre y apellidos:

Edad:

Quimioterapia previa: Si / No

Hábitos odontosaludables previos al tratamiento

Frecuencia de cepillado

- 2-3 veces/día

- 1 vez/día

- <1 vez/día

Patrón de visitas al dentista

-Regularmente

-Motivado por problemas.

Medidas auxiliares de higiene (enjuagues/seda...) Si/NO.....

Hábitos de salud general

Tabaquismo

Consumo de Alcohol

Actual/Previo

- todos los días

- ≥20 cigarros/día

- ocasionalmente

- 10-20 cigarros/día

- nunca

- <10 cigarros/día

- Nunca fumó



Antecedentes de lesiones

¿Con qué frecuencia le aparecen úlceras en la boca?

Nunca

Rara vez

Ocasionalmente

Bastantes veces/Muchas veces

Examen clínico

Examen radiográfico:.....

Presencia de quistes, focos apicales.....

INDICE DE CARIES

		18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Corona																	
	Raíz																
		48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Corona																	
	Raíz																

FLUJO SALIVAL

Flujo salival basal:

INDICE PERIODONTAL (CPI)

		18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Estado																	
	Movilidad																
		48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Estado																	
	Movilidad																



PLACA DENTAL/SARRO (OHI-S: ÍNDICE HIGIENE ORAL-SIMPLIFICADO)

OHI-S		Molar derecho		Incisivos		Molar izqdo.		Total	
		Bucal	Lingual	Bucal	Bucal	Bucal	Lingual	Bucal	Lingual
SUPERIOR	Placa								
	Sarro								
INFERIOR	Placa								
	Sarro								

Índice de Placa: (OHI-S)

Índice de Sarro: (OHI-S)

Presencia de Prótesis maxilar

Tipo:

Esquelético/ Acrílico

Valoración objetiva:

Ajuste: Bueno/regular/malo

Retención/estabilidad: buena/mala

Factores irritantes:

Biológicos (sarro, alimentos...)

Mecánicos (aristas, chapuzas..)

- Presencia de prótesis mandibular

Tipo:

Esquelético/ Acrílico

Valoración objetiva:

Ajuste: Bueno/regular/malo

Retención/estabilidad: buena/mala

Factores irritantes:

Biológicos (sarro, alimentos...)

Mecánicos (aristas, chapuzas..)



OTRAS OBSERVACIONES:

TRATAMIENTOS ODONTOLÓGICOS NECESARIOS:



OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version

Responda con qué frecuencia su boca, dientes o dentadura postiza le han generado alguna de las siguientes situaciones:

SITUACIONES	Nunca	Rara vez	Ocasionalmente	Bastantes veces	Muchas veces
Problemas al pronunciar correctamente					
Sensación de mal sabor					
Sensación de molestia o dolor					
Incomodidad a la hora de comer					
Timidez					
Preocupación					
Insatisfacción con la alimentación que lleva					
Interrupción de comidas					
Tensión o ansiedad					
Vergüenza o lástima					
Susceptibilidad/Irritabilidad con los demás					
Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
Totalmente incapaz de llevar una vida normal					



9.8 Anexo VIII: Informe hospitalario e informe pacientes tras la consulta odontológica.



PROYECTO “SANEAMIENTO BUCODENTAL Y CALIDAD DE VIDA ORAL EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO TRASPLANTADO”.

INFORME SOBRE PAUTAS DE HIGIENE BUCODENTAL.

El paciente..... participa en el estudio sobre “SANEAMIENTO BUCODENTAL Y CALIDAD DE VIDA ORAL EN EL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO TRASPLANTADO”, proyecto fruto de la colaboración entre la Clínica Odontológica de la Universidad de Salamanca y la Unidad de Trasplantes del Servicio de Hematología.

Los pacientes de dicho estudio han sido divididos a su vez en tres grupos, cada uno de los cuales sigue un protocolo de higiene bucodental distinto y presumiblemente igual de eficaz, todos ellos aprobados por el comité de bioética de la USAL y la comisión de investigación del hospital.

D/Dña..... PERTENECE AL PROTOCOLO

CUYAS RECOMENDACIONES A SEGUIR SON:

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Solicito por lo tanto que no se le modifiquen esas medidas de higiene ni se le administre otro tipo de productos ya que alterarían el objetivo de este estudio, que es distinguir cuál de los tres protocolos, utilizados todos ellos de manera generalizada y estandarizada, es más efectivo para el paciente a la hora de evitar o disminuir la patología bucodental consecuencia de los efectos secundarios a nivel oral del tratamiento oncohematológico recibido (incluido el trasplante).

Por ello, salvo que explícitamente se le pauté al paciente el uso de clorhexidina, rogamos no lo administren de forma sistemática a todos los pacientes que participan en el estudio. Sin embargo, si se considera precisa la administración de un antifúngico, no habría problema ya que el uso de nistatina u otro antimicótico no está contraindicado en ninguno de los grupos establecidos ya que no altera la efectividad de los agentes implicados en los 3 protocolos.

Director del proyecto: Prof.Dr.Javier Montero Martín

Odontólogo responsable de la asistencia dental y monitorizaciones; Mónica Lourenço Núñez.

HOJAS INFORMATIVAS PACIENTES PT1

- Una semana antes de iniciar su tratamiento antineoplásico, comience a usar el enjuague bucal que se le ha indicado: **PERIO-AID colutorio** sin alcohol.

Fecha inicio de uso del enjuague: _____

Fecha en la que comenzó el tratamiento médico (infusión): _____

Úselo 2-3 veces al día tras el cepillado dental, durante unos 30 segundos. Posteriormente **no se enjuague** con agua y procure no comer ni beber nada en al menos una hora.

- Si le aparece alguna herida, úlcera o llaga, combine **perio-aid** por un tiempo con **alclair**, en spray, gel o colutorio según le resulte más cómodo. Utilícelo el tiempo necesario hasta la curación de la úlcera. Una vez desaparezca, reanude el uso único de PERIO-AID.

Fecha de aparición aproximada de la úlcera: _____

- Desde el inicio de su tratamiento médico o en cuanto empiece a notar cierta sensación de boca seca o de tener la saliva más espesa, utilice como **pasta o gel dental** el producto de la marca **KIN HIDRAT**. También es aconsejable beber abundante agua.

HOJAS INFORMATIVAS PACIENTES PT2

- Una semana antes de iniciar su tratamiento antineoplásico, comience a usar el enjuague bucal que se le ha indicado: **TATUM VERDE colutorio** sin alcohol.

Fecha inicio de uso del enjuague: _____

Fecha en la que comenzó el tratamiento médico (infusión): _____

Úselo 2-3 veces al día tras el cepillado dental, durante unos 30 segundos. Posteriormente **no se enjuague** con agua y procure no comer ni beber nada en al menos una hora.

- Si le aparece alguna herida, úlcera o llaga, combine **Tatum Verde** por un tiempo con **alclair**, en spray, gel o colutorio según le resulte más cómodo. Utilícelo el tiempo necesario hasta la curación de la úlcera. Una vez desaparezca, reanude el uso único de Tatum Verde.

Fecha de aparición aproximada de la úlcera: _____

- Desde el inicio de su tratamiento médico o en cuanto empiece a notar cierta sensación de boca seca o de tener la saliva más espesa, utilice el **spray o comprimidos** de la marca **XEROS- VITIS**. También es aconsejable beber abundante agua.

Si la falta de saliva es grave, y hay un grado de afectación en el sabor de los alimentos, pida cita para revisión.



HOJAS INFORMATIVAS PACIENTES PT3

- Una semana antes de iniciar su tratamiento antineoplásico, comience a usar como enjuague bucal un preparado "casero" a base de agua salada. Por cada vaso de agua añada una cucharadita pequeña de sal. Prepare la mezcla hervida pero úselo a temperatura normal.

Fecha inicio de uso del enjuague: _____

Fecha en la que comenzó el tratamiento médico (infusión): _____

Úselo 2-3 veces al día tras el cepillado dental, durante unos 30 segundos.

- Si le aparece alguna herida, úlcera o llaga, **combine** el uso del agua salada con la aplicación de hielo en la zona de las úlceras para ayudar a calmar las molestias.

Fecha de aparición aproximada de la úlcera: _____

- Desde el inicio de su tratamiento médico o en cuanto empiece a notar cierta sensación de boca seca o de tener la saliva más espesa, es aconsejable beber abundante agua.

Masticar chicles o caramelos sin azúcar ayuda a producir más saliva y calmar parcialmente esa alteración en el sabor de las comidas que puede aparecer con el tratamiento.



9.9 Anexo IX: Protocolos de ensayo seguidos en el proyecto.

Complicación Protocolo de ensayo	MUCOSITIS O ÚLCERAS	DISGEUSIA	XEROSTOMÍA
CLH	Colutorio a base de CLORHEXIDINA sin alcohol de manera preventiva POLIVINILPIRROLIDONA en gel o colutorio para el tratamiento de úlceras activas (ALOCLAIR)	HIDRATACIÓN	HIDRATACIÓN Colutorio/gel específico para la sequedad oral. (Gama XEROS®)
TATUM VERDE®	Colutorio a base de BENCIDAMIDA sin alcohol de manera preventiva (TATUM VERDE®) Gel/colutorio a base de POLIVINILPIRROLIDONA para tratamiento sintomático si aparecen las úlceras	Hidratación Pasta dentífrica hidratante (Kin® Hidrat)	Hidratación <u>Spray/comprimidos</u> para sequedad bucal. (Gama XEROS®) Pasta dental Kin® Hidrat
CONTROL	Colutorio a base de agua salada de manera preventiva Crioterapia para el dolor una vez aparecidas las úlceras.	Hidratación	Hidratación Estimuladores de saliva (chicles, caramelos...) no farmacológicos.



9.10 Anexo X: Ficha de recogida de datos durante la revisión hospitalaria.



VNIVERSIDAD
D SALAMANCA

FICHA DE RECOGIDA DE DATOS DURANTE EL TRATAMIENTO ONCOHEMATOLÓGICO EN TRASPLANTADOS

CONSECUENCIAS ORALES

MUCOSITIS (OMS):

Grado 0: No mucositis.

Grado 1: Eritema generalizado, mucosa enrojecida. No dolor.

Grado 2: Eritema. Úlceras poco extensas. Dolor ligero. Puede ingerir sólidos y también líquidos.

Grado 3: Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Dolor. Puede ingerir líquidos (mucho dolor). Dificultad para hablar.

Grado 4: Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infección. No hay saliva. Imposible deglución. Dolor muy extenso. Soporte enteral o parenteral.

Dolor asociado a la mucositis

0= No dolor

1= Pequeñas molestias

2= Molestias que resultan algo dolorosas

3=Dolor soportable (rara vez requiere analgesia)

4=Dolor que requiere analgesia

5=Dolor insoportable

XEROSTOMIA:

Flujo salival basal:

Sensación de sequedad en la boca:

Nada

Poco

Mucho

Muchísimo

DISGEUSIA

Sensación de alteración del sabor

Nada

Poco

Mucho

Muchísimo

¿Con qué alimentos le ocurre más frecuentemente?:



**VNIVERSIDAD
DSALAMANCA**

OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version

Piense en el período que ha estado en tratamiento y responda con qué frecuencia su boca, dientes o dentadura postiza le han generado alguna de las siguientes situaciones:

OHIP-14sp ORAL HEALTH IMPACT PROFILE-Spanish Version					
SITUACIONES	Nunca	Rara vez	Ocasionalmente	Bastantes veces	Muchas veces
1. Problemas al pronunciar correctamente					
2. Sensación de mal sabor					
3. Sensación de molestia o dolor					
4. Incomodidad a la hora de comer					
5. Timidez					
6. Preocupación					
7. Insatisfacción con la alimentación que lleva					
8. Interrupción de comidas					
9. Tensión o ansiedad					
10. Vergüenza o lástima					
11. Susceptibilidad/Irritabilidad con los demás					
12. Alteración de sus tareas/ocupaciones habituales					
13. Sensación de tener una vida menos satisfactoria					
14. Totalmente incapaz de llevar una vida normal					



CALIDAD DE VIDA Y CALIDAD DE VIDA ORAL.

¿Cuál ha sido el síntoma, dolor o la repercusión del tratamiento que más le ha afectado?
Cansancio, dolor, pérdida del cabello...

En una escala del 1 al 10, siendo 1 el valor mínimo y 10 el máximo, ¿cómo puntuaría dicho síntoma respecto a la afectación de éste en su calidad de vida?

Respecto a su boca y los posibles problemas orales por el tratamiento, ¿qué ha sido lo peor?

¿En una escala del 1 al 10?

