

Complicaciones orales en trasplantados

Juan Ramón Boj Quesada*, Francisco Javier Sánchez Calero**, Teresa Olivé Olivera***, J.J. Ortega Aramburu****

*Profesor Titular Odontopediatría. Facultad de Odontología, Univesidad de Barcelona. **Odontopediatra. Facultad de Odontología, Universidad de Barcelona. ***Médico adjunto del servicio de Hemato-oncología. Hospital Universitario «Vall d'Hebron», Barcelona. ****Jefe del Servicio de Hemato-oncología; Unidad de Trasplante de Médula Osea. Hospital Universitario «Vall d'Hebron», Barcelona

Resumen

Se realizó un examen odontoestomatológico a un grupo de trece niños que habían recibido un trasplante de médula ósea (TMO). Los niños, que tenían entre uno y catorce años, eran tratados en la Unidad de Trasplantes del Hospital Universitario «Vall d'Hebron» de Barcelona. El estudio se realizó para determinar las complicaciones orales de aparición precoz tras el trasplante de médula ósea. Los niños se encontraban en el momento del examen en los cien días posteriores al TMO. Los distintos diagnósticos eran: leucemia linfocítica aguda (4), leucemia no linfocítica aguda (5), anemia de Fanconi (2), linfoma linfoblástico (1), y neuroblastoma abdominal (1). Las complicaciones encontradas fueron: mucositis (77%), xerostomía (61%), candidiasis (23%), infecciones bacterianas (23%), y gingivitis (23%).

Palabras clave: Trasplante médula ósea, complicaciones orales, odontología

(Act Ped Esp 1995; 53: 571-574)

Summary

An oral examination was performed in a group of thirteen children who had undergone bone marrow transplantation. The children were patients of the Bone Marrow Transplantation Unit of Hospital «Vall d'Hebron» in Barcelona, Spain. Their ages ranged from one to fourteen years. The objective of this study was to determine the early oral complications following bone marrow transplantation. The diagnoses were as follows: acute lymphoblastic leukemia (4), acute non-lymphoblastic leukemia (5), Fanconi's anemia (2), lymphoblastic lymphoma (1) and abdominal neuroblastoma (1). The early complications found were: mucositis (77%), xerostomia (61%), oral candidiasis (23%) and gingivitis (23%).

Key words: Bone marrow transplantation, oral complications, dentistry

(Act Ped Esp 1995; 53: 571-574)

Introducción

El trasplante de médula ósea (TMO) se realiza cada vez con más frecuencia en el tratamiento de la leucemia, aplasia medular grave, anemia de Fanconi, linfoma, neuroblastoma, mieloma múltiple y sarcoma¹⁻³. El acondicionamiento de estos pacientes incluye la administración de citotóxicos, inmunosupresores y radioterapia quedando el paciente pancitopénico antes e inmediatamente después del TMO y neutropénico de seis a doce semanas después del injerto¹. Esta situación deja al paciente propenso a padecer complicaciones, siendo la boca un lugar frecuente de aparición. Los problemas que se pueden presentar son: infecciones, mucositis, hemorragias,

dolor, xerostomía, gingivitis y alteraciones nutricionales como pérdida del gusto^{1,2,4-10}. Estos problemas por sí mismos en principio sólo deben producir malestar y cierto compromiso de las funciones orales. Sin embargo, cuando aparecen en pacientes inmunocomprometidos pueden dar lugar a complicaciones muy severas^{2,4}. Estas se producen por la interacción de diversos factores tales como: los efectos de la enfermedad subyacente, los efectos tóxicos directos e indirectos de la quimiorradioterapia, microflora oral residente y adquirida, infecciones orales, lesiones de la mucosa oral, reincidencia de la enfermedad maligna y la enfermedad de injerto contra huésped^{1,2,4-8}.



Figura 1. Mucositis localizada en la mucosa bucal en uno de los niños trasplantados

Los pacientes pediátricos que han sido sometidos a TMO no sólo presentan estas complicaciones, sino que también pueden presentar otras tardías. De éstas las que se encuentran con más frecuencia son retraso o detención del desarrollo dentario, hipoplasia de esmalte, microdoncias, agenesias, caries múltiples y disminución del flujo salivar^{3,8,13-17}. También se han observado otros problemas menos frecuentes tales como: trismus, maloclusiones, micrognatismo bimaxilar e hipoplasia de mandíbula¹⁶.

El objetivo del presente trabajo era conocer las complicaciones orales de aparición precoz existentes en un grupo de trece pacientes pediátricos trasplantados de médula ósea tratados en el Hospital Universitario «Vall d'Hebron» de Barcelona.

Material y método

La población de estudio para esta investigación consistió en siete niños y seis niñas de edades comprendidas entre un año y nueve meses y catorce años (edad media 7,92 años), sometidos a TMO. Los pacientes pertenecían a la Unidad de Trasplantes del Hospital Universitario «Vall d'Hebron» de Barcelona. El diagnóstico de los pacientes y el régimen de acondicionamiento empleado para el trasplante se muestra en la tabla I. Siete pacientes habían recibido un trasplante y seis un alotrasplante. El acondicionamiento recibido en ambos tipos de trasplantes no presentaba diferencias significativas.

Los pacientes estaban aislados en cámaras de flujo laminar por un tiempo variable durante el cual recibían una dieta pobre en gérmenes. Sistemáticamente recibían profilaxis antiinfecciosa la cual incluía antibioterapia oral no absorbible consistente en gentamicina y vancomicina; antifúngicos orales, anfotericina B o nistatina; y como antivíricos el aciclovir oral. También recibían inmunoprofilaxis pasiva con gammaglobulina endovenosa estándar (400 mg/Kg/seman) los dos primeros meses.

Tabla I. Diagnóstico de los pacientes y régimen acondicionador

Diagnóstico	Nº pacientes	Acondicionamiento
Leucemia linfocítica aguda (LLA)	4	CyA*-ICT**-VP16**(3) CyA-ICT-Ara c****(1)
Leucemia no linfocítica aguda (LNLA)	5	CyA-ICT(3) CyA-ICT-VP16-Bu****(2)
Anemia de Fanconi	2	CyA-ICT(2)
Linfoma linfoblástico	1	CyA-ICT-VP16
Neuroblastoma abdominal	1	CyA-Me*****

* Ciclofosfamida A ** Irradiación Corporal Total *** Etopósido
**** Citosine Arabinoside ***** Busulfán ***** Melfalán

Todos los pacientes recibieron instrucciones de higiene oral. Los cuidados consistían en enjuagues bucales con el antiséptico hexetidina una vez al día. Si el paciente era incapaz de hacer gargarismos, se usaba una esponja oral para aplicar la solución por todos los tejidos orales.

El examen odontoestomatológico se realizó utilizando espejos y depresores linguales. Se buscaban mucositis, xerostomía, infecciones bacterianas, candidiasis y gingivitis de aparición precoz.

Para poder ser incluido en este estudio tenían que cumplir dos requisitos: tener menos de catorce años y encontrarse en un periodo de tiempo comprendido entre el día de la infusión medular y los primeros cien días después del TMO.

Resultados

La relación de las complicaciones precoces encontradas en los pacientes estudiados se muestra en la tabla II.

Discusión

Este estudio realizado muestra que los niños tratados con TMO experimentan una amplia variedad de complicaciones orales siendo éstas el resultado directo del régimen de acondicionamiento con quimiorradioterapia e indirectamente consecuencia de la severa mielosupresión posterior. La mucositis fue la complicación oral más frecuentemente encontrada en el periodo postrasplante inmediato. Aunque las primeras manifestaciones del efecto tóxico de la quimiorradioterapia sobre la mucosa oral aparecen aproximadamente a los cuatro días, la máxima manifestación clínica no se hace presente hasta siete-once días después de terminar el régimen acondicionador⁴, manteniéndose hasta que el número de neu-

Tabla II. Complicaciones orales de aparición precoz

	Nº pacientes	Proporción
Mucositis	10	77%
Xerostomía	8	61%
Candidiasis	3	23%
Infección bacteriana	3	23%
Gingivitis	3	23%

trófilos no es superior a 500/mm³. La mucositis se manifiesta por una hiperqueratinización de la mucosa, consecuencia principal del régimen acondicionador con ICT, aunque otras posibles causas de la palidez de la mucosa son el acúmulo de materia alba y epitelio descamado o necrótico⁶. Esta hiperqueratinización puede evolucionar hacia la atrofia y ulceración de la mucosa. Otros factores que influyen en estos cambios son la edad del paciente, potencial de curación de la mucosa, presencia de infecciones orales, efecto de la profilaxis frente a la enfermedad del injerto contra huésped (EICH), la incidencia de EICH agudo y del régimen acondicionador recibido^{4,6-9,12,17}.

Berkowitz y cols.¹⁷ establecieron una mayor severidad de la mucositis cuando se administraba melfalan e ICT, no influyendo el uso de CyA o ARA-C ni MTX ni infecciones. Schubert y cols.⁴ admiten que la ICT empeora la mucositis oral y retrasa la curación. Mattsson y cols.⁷ describen un empeoramiento de pequeñas lesiones por el uso de CyA, ICT y MTX. Wingard y cols.⁹, sin embargo, encuentran una baja incidencia de mucositis en los pacientes sometidos a CyA-ICT.

A través de nuestro trabajo se observó que prácticamente todos los pacientes (77%) presentaban mucositis en distinto grado, dependiendo de la enfermedad y el tiempo transcurrido postrasplante. Las zonas más afectadas fueron la mucosa bucal y labial, paladar, base de la lengua y encía.

La presencia de xerostomía en los pacientes trasplantados es debida a las alteraciones sufridas en las glándulas salivares, generalmente producida por la ICT, aunque también se han asociado otras causas como la respiración bucal, quimioterapia, medicación con efectos anticolinérgicos, y la EICH^{6,14} que pueden contribuir a su aparición. La xerostomía predispone la adherencia de bacterias, hongos y virus tanto a la mucosa como a los dientes favoreciendo la aparición de caries múltiples^{1,17}; además produce alteraciones en el gusto con el consecuente malestar para el paciente⁷. Dahllöf y cols.⁸ observaron que el flujo salival en niños menores de doce años, un año después de recibir ICT, era menor que en el grupo de niños que no la habían recibido. Berkowitz y cols.¹⁷ afirman que los pacientes prepuberales sometidos a las mismas dosis de ICT que los adultos o adolescentes no presentan xerostomía.

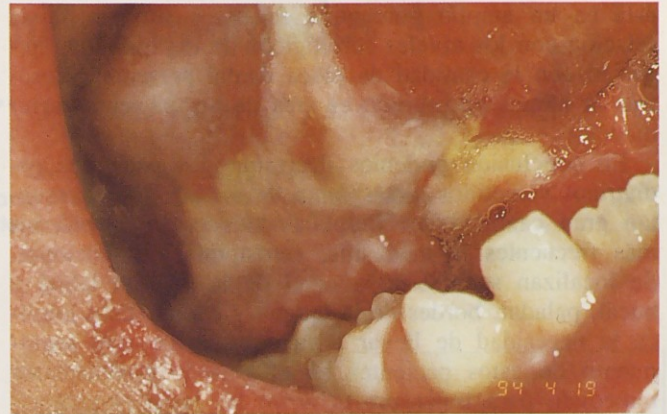


Figura 2. Candidiasis en el dorso de la lengua en uno de los pacientes examinados

En nuestro estudio un 61% de los pacientes padecía xerostomía manifestándose por la existencia de labios con escamas, lengua saburral y la sensación de sequedad generalizada expresada por los pacientes.

La cavidad oral es un lugar de frecuentes infecciones locales y también una importante puerta de entrada de infecciones sistémicas en los pacientes sometidos a TMO. Las infecciones por hongos, especialmente las candidiasis, producidas por la *Candida albicans*, se presentan en los pacientes en fase de mielosupresión favorecidos además por la xerostomía y la debilidad de la mucosa existente. Estas se manifiestan por lesiones blancas de aspecto grumoso que pueden afectar cualquiera de las partes blandas de la cavidad oral y son fácilmente desprendibles al raspar dejando una base eritematosa. La incidencia de candidiasis oscila entre un 22-44%, dependiendo del diagnóstico pretrasplante⁶, aunque numerosos estudios lo encuentran con menos frecuencia (Kolbinson y cols.⁶ en un 17%, Dahllöf y cols.⁸ en un 18%, y Heimdahl y cols.² en un 5%).

En nuestro estudio, a pesar de que los pacientes recibían profilaxis con antifúngicos orales (anfotericina B y nistatina) y enjuagues diarios con hexetidine, hemos encontrado candidiasis en un 23% de los pacientes; esto está en concordancia con algunas investigaciones^{11,12} en las que se considera a la nistatina y clorhexidina ineficaces en la prevención de las candidiasis. Para establecer un diagnóstico exacto de esta infección oral se deberían realizar cultivos y exámenes microscópicos directos de la lesión por *Candida*.

Al igual que las infecciones por hongos, la mielosupresión, la xerostomía y la friabilidad de la mucosa predisponen a las infecciones bacterianas. Esto se ve, a su vez, favorecido por el cambio de la microflora oral durante la fase de mielosupresión, explicando esto la presencia de lengua vellosa en tres de los pacientes (23%).

La gingivitis no es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes trasplantados, presentándose

ésta en un amplio porcentaje de casos sin que exista relación con los niveles serológicos de los quimioterápicos ni con la cantidad de placa dental presente¹. Nosotros la hemos encontrado en tres de los pacientes estudiados.

En conclusión podemos decir que los pacientes pediátricos sometidos a trasplante de médula ósea presentan gran cantidad de complicaciones orales siendo las más frecuentes la mucositis, xerostomía e infecciones. Se localizan sobre todo a nivel de la mucosa labial y bucal, paladar, bordes de la lengua y encías. Esto implica la necesidad de llevar a cabo un exhaustivo seguimiento de estos pacientes en el periodo postrasplante inmediato para tratar precozmente las lesiones aparecidas y así evitarles un mayor malestar.

Bibliografía

1. Maxymiw W, Wood R. The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br Dent J.* 1989; 167: 229-234.
2. Heimdahl A, Mattsson T, Dahllöf G y cols. The oral cavity as a port of entry for early infections in patients treated with bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989; 68: 711-716.
3. Dahllöf G, Barr M, Bolme P y cols. Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 65: 41-44.
4. Schubert M, Williams B, Lloid M y cols. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer.* 1992; 69: 2.469-2.477.
5. Mattsson T, Heimdahl A, Dahllöf G y cols. Predisposing factors for development of oral lesions after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation Proceedings.* 1990; 22: 210.
6. Kolbinson D, Schubert M, Flournoy N y cols. Early oral changes following bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66: 130-138.
7. Mattsson T, Heimdahl A, Dahllöf G y cols. Oral and nutritional status in allogeneic marrow recipients treated with T-Cell depletion or cyclosporine combined with methotrexate to prevent graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Pathol.* 1992; 74: 34-40.
8. Dahllöf G, Heimdahl A, Bolme P y cols. Oral condition in children treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 1988; 3: 43-51.
9. Wingard J, Niehaus C, Peterson D y cols. Oral mucositis after bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 72: 419-424.
10. Schubert M, Peterson D, Flournoy N y cols. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: Analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990; 70: 286-293.
11. Epstein J, Vickars L, Spinelli J y cols. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73: 682-689.
12. Raether D, Walker P, Bostrum B y cols. Effectiveness of oral chlorhexidine for stomatitis in a pediatric bone marrow transplant population. *Pediatric Dentistry.* 1989; 11: 37-42.
13. Dahllöf G, Näsman M, Borgström A y cols. Effect of chemotherapy on dental maturity in children with hematological malignancies. *Pediatric Dentistry.* 1989; 11: 303-306.
14. Jones L, Toth B, Keene H. Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries-associated oral microflora in bone marrow transplant patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 73: 670-676.
15. Fraschini D, Uderzo C, Rovelli A y cols. Oral and dental status in leukemic children treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 1991; 8 suppl. 1: 64-65.
16. Sanders J. Late effects in children receiving total body irradiation for bone marrow transplantation. *Radiotherapy and Oncology.* 1990; suppl. 1: 82-87.
17. Berkowitz RJ, Strandjord S, Jones P y cols. Stomatologic complications of bone marrow transplantation in a pediatric population. *Pediatr Dent.* 1987; 9: 105-110.

Fecha de recepción: 23-XI-94

Fecha de aceptación: 4-II-95

Prof. Juan Ramón Boj Quesada
 Facultad de Odontología
 Universidad de Barcelona
 C/ Feixa Llarga, s/n.
 08907 Hospitalet de Llobregat (Barcelona)