

# Evaluación y prevención de las complicaciones orales en los pacientes trasplantados de médula ósea. Estudio clínico

## AUTORES/AUTHORS

José López López (1), M<sup>a</sup> Mar Sabater Recolons (2), Joan Muñoz Sánchez (3), Xavier Roselló Llabrés (1), Albert Grañena Batista (4).

- (1) Médico especialista en Estomatología. Profesor asociado. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona. España.
- (2) Médico especialista en Estomatología. Profesora colaboradora. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.
- (3) Médico especialista en Hematología. Odontólogo. Médico adjunto del Servicio de Hematología. Hospital de Bellvitge. Barcelona.
- (4) Médico especialista en Hematología. Profesor titular de Medicina. Facultad de Medicina. Univesidad de Barcelona. Jefe del Servicio de Hematología. Hospital Durán y Reynals. Barcelona.

López J, Sabater M, Muñoz J, Roselló X, Grañena A. Evaluación y prevención de las complicaciones orales en los pacientes trasplantados de médula ósea. Estudio clínico. Medicina Oral 2000; 5: 345-54.  
© Medicina Oral. B-96689336.  
ISSN 1137-2834

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la relación entre el grado de inflamación gingival de un grupo de pacientes trasplantados de médula ósea y el tipo de mucositis que presentan.

**Diseño:** Se estudian 58 pacientes con enfermedad hematológica que son trasplantados de médula ósea. La población se clasifica en tres grupos: grupo A (pacientes vistos antes y después de la infusión), grupo B (pacientes explorados sólo después de la infusión) y grupo C (todos los pacientes vistos después de la infusión). Se realiza un protocolo de exploración antes, durante y después del tratamiento. Los resultados se procesan mediante el paquete estadístico SPSS+ Windows, realizándose un análisis descriptivo.

**Resultados:** El CAO<sub>d</sub> registrado es de 10,7. El índice de sangrado antes de la infusión es del 10 %, pasando al 15 % post-infusión (22 % si se considera el grupo C). El índice gingival pre-tratamiento es de 1,6 (grupo A), pasando a 1,3 post-trasplante y siendo de 1,9 para el grupo B. El índice de placa pasa de 1,8 a 1,4 en el grupo A y es de 2,1 en el grupo

B. El 82 % de los pacientes presentan mucositis de grado II, III ó IV. La correlación entre índice gingival mayor o menor de 1,5 y grado de mucositis presentado es estadísticamente significativa, con una  $p < 0,000$ .

**Conclusiones:** La visita previa al paciente que será trasplantado implica un mejor índice gingival post-trasplante. El mayor grado de inflamación gingival conlleva un mayor grado de mucositis. Es importante controlar la inflamación gingival como medida para prevenir la mucositis.

**Palabras clave:** gingivitis, índice gingival, mucositis, trasplante de médula ósea.

## INTRODUCCIÓN

El trasplante de médula ósea (TMO) es una alternativa terapéutica para el tratamiento de un gran número de enfermedades y, en especial, para diferentes tipos de hemopatías, mejorando notablemente el pronóstico de las mismas. Para que el trasplante pueda ser viable es necesario que el donante y el receptor sean compatibles en cuanto al sistema HLA; este aspecto determina que sólo un número determinado de pacientes tributarios de esta modalidad terapéutica se puedan beneficiar de ella (1).

El paciente que será sometido al trasplante deberá ser acondicionado para poder recibirlo; este acondicionamiento consiste generalmente en agentes quimioterápicos iniciados entre cinco y siete días antes de la infusión (ciclofosfamida y, más ocasionalmente, busulfán, melfalán o arabinósido de citosina), asociados o no a ICT (irradiación corporal total). Mediante este acondicionamiento conseguimos dos

TABLA 1/TABLE 1

### Tipos de trasplante de médula ósea en función de la procedencia de la fuente hematopoyética *Types of bone marrow transplant (BMT) according to the hematopoietic donor source*

**ALOGÉNICO:** donante y receptor son de la misma especie

*ALLOGENIC: donor and host are of the same species:*

- Familiar con HLA idéntico  
*Relative with identical HLA characteristics*
- De donante no emparentado con HLA idéntico  
*Unrelated donor with identical HLA characteristics*
- Haploidéntico: madre, padre, tíos, hermanos u otros parientes con HLA al 50%  
*Haploidentical: parent, uncles/aunts, siblings, or other relatives sharing HLA 50%*

**SINGÉNICO:** donante y receptor son gemelos univitelinos u homocigotos

*SYNGENEIC: donor and host are univittelline or homozygous twins*

**CORDÓN:** las células dadoras se obtienen de cordón umbilical

*CORD: donor cells obtained from umbilical cord*

**AUTÓLOGO:** donante y receptor son la misma persona

*AUTOLOGOUS: donor and host are the same individual*

Recibido: 23/8/99. Aceptado: 21/9/00.

Received: 23/8/99. Accepted: 21/9/00.

TABLA 2 / TABLE 2

**Complicaciones sistémicas más frecuentes en el trasplante de médula ósea**  
*The most frequent generalized complications of bone marrow transplantation (BMT)*

<p><b>MIELOABLACIÓN POR EL ACONDICIONAMIENTO / MYELOABLATION CAUSED BY PRECONDITIONING</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pancitopenia (anemia, hemorragias, infecciones) <i>Pancytopenia (anemia, bleeding, infections)</i></li> </ul>
<p><b>INMUNOLÓGICAS / IMMUNOLOGIC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EICH (enfermedad de injerto contra huésped) <i>Graft-versus-host disease (GVHD)</i></li> </ul>
<p><b>TÓXICAS / TOXIC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad veno-oclusiva hepática <i>Hepatic veno-occlusive disease</i></li> <li>- Neumonía intersticial <i>Interstitial pneumonia</i></li> </ul>
<p><b>OTRAS / OTHERS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rechazo del trasplante <i>Graft rejection</i></li> <li>- Recidiva de la enfermedad de base <i>Recurrence of the underlying or background disease</i></li> </ul>

objetivos: por un lado erradicar la enfermedad residual y, por otro, una inmusupresión máxima con el fin de inducir tolerancia para la médula que se trasplantará (2). No hemos de olvidar, no obstante, que el TMO tiene limitaciones en su aplicación y produce efectos tóxicos que pueden ser de gravedad extrema.

Los trasplantes de médula podemos clasificarlos en función de la fuente de obtención de las células dadoras, según se describe en la Tabla 1 (1, 3, 4).

En el trabajo que nos ocupa, los pacientes tributarios del trasplante de médula tienen una enfermedad de base de origen hematológico (leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, linfoma no-Hodgkin y leucemia mieloide crónica, básicamente). Si bien otros muchos pacientes pueden ser tributarios de esta actitud terapéutica, incluidos un gran número de tumores sólidos (cáncer de mama, tumores germinales y sarcoma de Ewing, entre otros), no los consideraremos para nuestro estudio (1).

No entraremos a detallar las complicaciones de carácter general que se derivan de esta alternativa terapéutica; nos pueden servir como referencia las detalladas en la Tabla 2 (1). Sí nos entretendremos en las manifestaciones orales que se pueden evidenciar en los pacientes sometidos a TMO.

Las manifestaciones orales relacionadas con esta alternativa terapéutica se pueden comenzar a evidenciar en los días previos al trasplante, llegando, generalmente, al máximo de su complicación entre siete y quince días después de su realización. Los cambios que podremos evidenciar de-

TABLA 3 / TABLE 3

**Complicaciones orales más frecuentemente relacionadas con el trasplante de médula ósea**  
*The most frequent oral complications of bone marrow transplantation (BMT)*

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mucositis <i>Mucositis</i></li> <li>- Alteraciones derivadas de las glándulas salivales (xerostomía básicamente) <i>Salivary gland derived alterations (basically oral dryness)</i></li> <li>- Mayor susceptibilidad a las infecciones orales <i>Increased susceptibility to oral infections</i></li> <li>- Alteraciones en el desarrollo dental <i>Alterations in dental development</i></li> <li>- Caries <i>Caries</i></li> <li>- Alteraciones en el gusto <i>Dysgeusia (taste alterations)</i></li> <li>- Alteraciones gingivales, incluida hiperplasia gingival <i>Gingival alterations (including hyperplasia)</i></li> <li>- Osteorradionecrosis, rara en este tipo de tratamientos. <i>Osteoradionecrosis (rare in this type of treatment)</i></li> <li>- Otras: esclerosis muscular, queilitis, etc. <i>Others: muscle sclerosis cheilitis, etc.</i></li> </ul>
---

pendrán de diferentes elementos: enfermedad subyacente, acondicionamiento previo al trasplante, infecciones orales asociadas y el posible desencadenamiento de una enfermedad del injerto contra huésped; en este último caso, los problemas pueden presentarse incluso meses después del trasplante, configurando un proceso crónico (Tabla 3) (5). De todas estas complicaciones, las más relevantes se encuentran relacionadas con la mucosa oral; así, se acepta clásicamente que los pacientes presentan mucositis desde un 70 % (6) hasta un 100 % (5, 7).

### OBJETIVOS

El objetivo del estudio es valorar la relación entre el grado de inflamación gingival y el grado de mucositis presentado. Se valorarán también otros aspectos:

- El estado bucal de los pacientes que serán sometidos a trasplante de médula ósea.
- Las actuaciones que conlleven una mejora en la salud oral de estos pacientes.
- Establecer protocolos de actuación en ellos con el fin de limitar al máximo las complicaciones orales.

### MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se lleva a cabo en el Servicio de Hematología del Hospital Durán y Reynals de Barcelona.

Se realizará una exploración de los pacientes con enfermedad hematológica que vayan a ser sometidos a trasplante de médula ósea. Los pacientes cumplirán los criterios elaborados por el protocolo de trasplantes de dicho hospital.

**TABLA 4 / TABLE 4**

**Valoración de los grados de mucositis según los criterios elaborados por la OMS**  
*Classification of the grades of mucositis according to the world Health Organization*

**Mucositis grado I / Mucositis grade I**

Ligero enrojecimiento de la mucosa, aparición de 1 ó 2 pequeñas aftas y mínimas molestias.  
*Slight mucosal reddening, appearance of 1-2 small aphthae and minimum discomfort*

**Mucositis grado II / Mucositis grade II**

Eritema moderado y/o úlceras, dolor ligero que requiere analgesia local, se puede comer y beber.  
*Moderate erythema and/or ulcers, mild pain requiring local analgesia; patient can eat and drink*

**Mucositis grado III / Mucositis grade III**

Úlceras confluentes, dolor intenso que requiere analgesia, sólo se pueden tomar líquidos.  
*Confluent ulcers, intense pain requiring analgesia; patient can only swallow fluids*

**Mucositis grado IV / Mucositis grade IV**

Dolor severo debido a múltiples y/o grandes ulceraciones que pueden sangrar. Requiere analgesia, no se puede comer ni beber.  
*Severe pain due to multiple and/or large ulcerations that may bleed; patient requires analgesia and is unable to eat or drink*

La primera visita consta de una exploración exhaustiva de la cavidad oral y un asesoramiento sobre las necesidades higiénicas pertinentes. En las visitas posteriores al primer registro, con periodicidad mínima semanal, se anotan el grado de mucositis, su registro topográfico y el índice gingival y de placa.

El análisis de las caries se realizará mediante el índice CA-Od (8). Para la valoración del estado gingivo-periodontal se utilizarán el índice gingival y el índice de placa de Silness-Löe (9). La determinación del sondaje y del índice de sangrado de Mühlemann (10) se realizarán con una sonda, según las indicaciones especificadas por la OMS (11).

El grado de mucositis se valora según las indicaciones de la OMS (12) (Tabla 4) y se establece, además, un mapa topográfico de las lesiones mediante el esquema de Roed-Peterson y Renstrup (13), aplicando en cada zona un valor numérico según los criterios aportados por Spijkervet (14) (Tabla 5).

Para el análisis estadístico de los datos registrados se utilizan los referentes a frecuencia, valores de tendencia central y pruebas de chi-cuadrado, analizados mediante el paquete estadístico SPSS+ para Windows.

**RESULTADOS**

Se estudian un total de 58 pacientes (grupo C); 12 de ellos son visitados únicamente después del trasplante (grupo B) y

**TABLA 5 / TABLE 5**

**Sistema de valoración de la mucositis utilizado por Spijkervet**  
*Assessment of mucositis according to Spijkervet*

El índice elaborado por Spijkervet valora la mucositis en función de los **signos** locales y de la **extensión** de los mismos:  
*The Spijkervet index assesses mucositis according to the local signs and their extent:*

**SIGNOS (VALOR K):**

*SIGNS (K VALUE):*

- 1: decoloración blanca (aspecto blanquecino)  
*white discoloration (whitish appearance)*
- 2: eritema (color rojo más pronunciado que en la mucosa circundante)  
*erythema (more pronounced red appearance than surrounding mucosa)*
- 3: pseudomembranas (placa mucosa sobrelevada, de color blanco-grisáceo, que no se puede desprender al rascar)  
*pseudomembranes (elevated, white-grayish mucosal plaque that cannot be detached by rasping)*
- 4: ulceración (pérdida completa del epitelio)  
*ulceration (complete loss of epithelium)*

**EXTENSIÓN (VALOR E):**

*EXTENT (E VALUE):*

Cada signo se cuantifica en tamaño para cada área en concreto y se le denomina valor E: (si hay dos signos iguales en una determinada área, se suman sus tamaños).

*Each sign is quantified by size for each concrete area (in the event of two equal signs in a given area, their sizes are summed):*

- 1: ≤ 1 cm
- 2: 1-2 cm
- 3: 2-4 cm
- 4: ≥ 4 cm

Para elaborar el índice se determinan ocho áreas de la boca: mucosa yugal derecha e izquierda, paladar duro y blando, borde izquierdo de la lengua y borde derecho de la lengua, dorso de la lengua y suelo de la boca. Nosotros utilizaremos la topografía establecida por Renstrup, dado que nos parece más detallada.

*The index is calculated by determining 8 oral areas: right and left jugal mucosa, hard and soft palate, right and left lingual margins, back of the tongue and floor of the mouth. We employ the topography established by Renstrup, as it is somewhat more detailed*

los 46 restantes (grupo A) se visitan antes y después de la infusión. El total de pacientes visitados representa el 73 % de los trasplantados en el servicio durante el tiempo del estudio (16 meses). La media de visitas por paciente es de 3,1, presentando un rango de 1 a 6 visitas por paciente. Diez de los pacientes son tratados con TMO alogénico y el resto con autotrasplante.

El CAOd registrado en los pacientes del estudio corresponde a 10,7, no existiendo diferencias significativas en relación al sexo o la patología de base.

TABLA 6 / TABLE 6

Relación de los valores de los índices obtenidos antes y después del tratamiento para cada grupo considerado en el estudio

Values of the indices obtained before and after bone marrow transplantation (BMT), for each study group

	Pre-tratamiento Pre-treatment		Post-tratamiento Post-treatment	
	Grupo A Group A	Grupo A Group A	Grupo B Group B	Grupo C Group C
n N	46	46	12	58
CAOd CAOd	10,7	10,7	10,7	10,7
IGSL SLGI	1,6	1,3	1,9	1,6
IPLS SLPI	1,8	1,4	2,1	1,7
Sangrado Bleeding	10%	15%	20%	22%

Grupo A: pacientes vistos antes y después de la infusión; Grupo B: pacientes vistos sólo después de la infusión; Grupo C: todos los pacientes visitados después de la infusión.

IGSL: índice gingival de Silness-Löe. IPLS: índice de placa de Silness-Löe.

Group A: patients seen before and after infusion; group B: patients seen only after BMT; group C: global patients (visited after infusion). SLGI: Silness-Löe gingival index; SLPI: Silness-Löe plaque index.

El índice gingival medio de los pacientes visitados antes del trasplante es de 1,6 (46 pacientes, grupo B), pasando a 1,3 después del trasplante. El IG de todo el grupo valorado (58 pacientes, grupo C) es de 1,6, y el del grupo que sólo se visita después de la infusión (12 pacientes, grupo A) es de 1,9. El índice de placa es algo más elevado, presentando un valor de 1,8 antes de la infusión y de 1,4 después del trasplante. El índice de sangrado ha sido del 10 % (sangra uno de cada diez dientes sondados), porcentaje que ha pasado al 22 % en los estudios después de la infusión (Tabla 6).

Si analizamos los datos de mucositis de los pacientes del estudio, podemos ver que en los siete primeros días el 82 % de los pacientes presentan un grado de mucositis importante (grados II, III, IV de la OMS), aspecto que mejora en los días posteriores (Tabla 7). Referente a la zona de máximo predominio de la mucositis, nuestros datos coinciden con los aportados por Kolbinson, con predominio en lengua, mucosa yugal y labios, por este orden (5) (Tabla 8).

Con el fin de correlacionar los datos de la mucositis y el índice gingival antes y después de la infusión, podemos agrupar el valor del IG en dos grupos: índice gingival menor de 1,5 (estado gingival medio-bueno) e índice gingival mayor de 1,5 (estado gingival medio-malo) (Tabla 9).

## DISCUSIÓN

No hemos visitado a todos los pacientes trasplantados; igualmente, dado que realizábamos las visitas con una pe-

TABLA 7 / TABLE 7

Mucositis entre los días +0 y +14 para toda la población estudiada después del tratamiento: 58 pacientes (Grupo C)

Mucositis between days +0 and +14 for the global patients studied post-treatment (n = 58; group C)

Mucositis, días +0 / +7 Mucositis days +0 / +7	
Grado Grade	Pacientes Patients
0-1	10 (17,2%)
2,3,4	48 (82%)

Mucositis, días +8 / +14 Mucositis days +8 / +14	
Grado Grade	Pacientes Patients
0-1	41 (79%)
2	10 (17,2%)
3	5 (5,1%)
4	2 (3,4%)

riodicidad semanal, algún paciente no ha sido visitado antes de la infusión. Este aspecto representa un problema, al disminuir la población a incluir en el estudio. No obstante, creemos que la proporción de pacientes estudiados (73 %) se puede considerar representativa de los trasplantes realizados en el servicio. Por otro lado, esta situación nos ha permitido comparar dos grupos de pacientes: los visitados por nosotros antes y después del trasplante (grupo A), y los visitados sólo después del trasplante (grupo B), observando algunas diferencias entre ellos que comentaremos al analizar los índices gingivales y los valores de mucositis (Tabla 6).

Referente al CAOd, únicamente merece la pena que consideremos si el índice registrado en este grupo de población, muy comprometida por tratamientos médicos previos, es o no significativamente diferente al de otros grupos de población; si bien es difícil establecer comparaciones fiables, dado el poco número de pacientes, la variedad de edad de nuestra población (rango de 18-56 años, edad media de 42) y la falta de grupos comparables con el nuestro en la literatura, el resultado obtenido (CAOd=10,7) no parece muy alejado de otros estudios sobre población general, como se deduce de los datos presentados por Cuenca y colaboradores (15, 16). Igualmente se muestra muy cercano a la población general, tal y como se demuestra en un estudio reciente de Cortés (CAOd medio de 13,2) (17, 18), o francamente por debajo de un estudio sobre pacientes con cáncer bucal (19).

Si analizamos el índice gingival de los pacientes, podemos ver que el 1,6 de media obtenido en el grupo de pacientes que visitamos antes de la infusión pasa a 1,3. Si consideramos los doce pacientes a los que no tuvimos acceso antes del trasplan-

**TABLA 8/TABLE 8**

**Porcentaje de afectación de las diferentes zonas registradas**  
*Percentage involvement of the different zones (total patients = 58)*

Localización <i>Location</i>	Estudio <i>Study</i>		Kolbinson (5) <i>Kolbinson (5)</i>
	0 / +7	+8 / +14	
Lengua <i>Tongue</i>	38%	36%	40%
Ventre <i>Ventral</i>	32%	36%	40%
Dorso <i>Dorsum</i>	14%	11%	15,3%
Mucosa bucal <i>Oral mucosa</i>	29%	26%	27,8%
Mucosa labial <i>Lip mucosa</i>	26%	20%	23,7%
Encía <i>Gums</i>	21%	10%	23,0%
Labios <i>Lips</i>	15%	12%	12,7%
Paladar duro <i>Hard palate</i>	6%	4%	7,9%
Paladar blando <i>Soft palate</i>	16%	12%	7,9%
Orofaringe <i>Oropharynx</i>	12%	8%	—

Total de pacientes: 58. Registro desde el día +1 al +14. Se consideran únicamente las mucositis de grado 2, 3 y 4 de la OMS.

*Recordings made from day +1 to +14. Only mucositis grade II, III and IV of the World Health Organization classification is considered.*

te, su índice gingival es de 1,9. Desconocemos si el valor era más elevado antes de ser trasplantados, pero a pesar de que la muestra es pequeña, dado que la elección es aleatoria podríamos deducir, con las reservas pertinentes, que la simple visita del profesional ocasiona que el paciente se conciente más de la necesidad de una correcta higiene oral. Este aspecto toma más valor si pensamos que, al analizar el índice de placa, los datos se repiten. El grupo visitado antes del tratamiento pasa de un índice de 1,8 a 1,4; pero el grupo de doce pacientes sin visita previa presenta un índice de placa de 2,1. Es por tanto de suponer que aconsejar la necesidad de una higiene oral cuidadosa tiene repercusiones en el estado de salud de los pacientes (Tabla 6).

Analizando los datos referentes a la mucositis podemos observar que en los primeros días postinfusión es un problema muy frecuente; el 82 % de los pacientes presentan mucositis de grado II, III ó IV; la mucositis de grado 0-I la hemos considerado conjuntamente en estos días, dada la dificultad de establecer claramente este grado en un paciente que resulta complicado de explorar, aspecto que se ve acrecentado por la falta de concordancia entre todos los autores sobre los criterios iniciales del problema (20).

**TABLA 9/TABLE 9**

**Correlación entre la mucositis obtenida y el índice gingival pre y postinfusión (IG)**  
*Correlation between mucositis and gingival index (GI) before and after bone marrow transplantation (BMT)*

	PRE-INFUSIÓN <i>PRE-INFUSION</i>		POST-INFUSIÓN <i>POST-INFUSION</i>			
	GRUPO A <i>Group A</i>		GRUPO A <i>Group A</i>		GRUPO B <i>Group B</i>	
	>1,5	<1,5	>1,5	<1,5	>1,5	<1,5
IG <i>GI</i>	>1,5	<1,5	>1,5	<1,5	>1,5	<1,5
II	6	3	7	2	1	—
III	2	1	2	1	1	1
IV	1	—	1	—	1	—
	9	4	10	3	3	1
	13		17			

Se han agrupado los datos del IG en dos grupos, por debajo de 1,5 y por encima de 1,5. Se han tomado los valores de mucositis registrados entre los días +8 y +14, no teniendo en cuenta las mucositis de grado 1. Grupo A: pacientes vistos antes y después de la infusión; Grupo B: pacientes vistos únicamente después de la infusión.

*The GI values are divided into two subgroups: above and below 1.5. The mucositis values were recorded between days +8 and +14, without considering mucositis grade I. Group A: patients seen before and after infusion; group B: patients seen only after BMT.*

**TABLA 10/TABLE 10**

**Relación de los pacientes con mucositis grado II (n=10)**  
*Gingival indices (GI) of patients with mucositis grade II (n = 10) before and after bone marrow transplantation (BMT)*

Paciente <i>Patient</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IG Pre <i>GI Pre-</i>	1,8	1,7	1,6	1,9	1,7	1,8	1,3	1,2	1,1	—
IG Post <i>GI Post-</i>	1,9	1,7	1,7	1,6	1,8	1,7	1,6	1,3	1,4	2,0

IG: índice gingival.

**TABLA 11/TABLE 11**

**Relación de pacientes con mucositis grado III (n=5)**  
*Gingival indices (GI) of patients with mucositis grade III (n = 5) before and after bone marrow transplantation (BMT)*

Paciente <i>Patient</i>	1	2	3	4	5
IG Pre <i>GI Pre-</i>	1,8	1,9	1,2	—	—
IG Post <i>GI Post-</i>	1,7	1,6	1,1	1,8	1,2



TABLA 12/TABLE 12

## Análisis de la mucositis en los días +8 / +14

*Analysis of mucositis on days +8 / +14. Mucositis grade II, III or IV was seen in 17 patients (29 %), distributed between groups A and B as shown*

	Mucositis + Mucositis +	Mucositis- Mucositis -	Pacientes Patients
Grupo A Group A	13	33	46
Grupo B Group B	4	8	12
Total Total	17	41	58

Presentan mucositis grado II, III, IV un total de 17 pacientes (29 %), que se distribuyen según la tabla entre los dos grupos considerados, presentando una  $p < 0,000$  al correlacionarlos mediante el test de chi-cuadrado. Grupo A: pacientes visitados antes y después de la infusión. Grupo B: pacientes visitados sólo después de la infusión.

*A significant correlation ( $p < 0,000$ ) was observed between both (chi-square test).*

*Group A: patients seen before and after infusion; group B: patients seen only after BMT.*

Si bien las cifras de mucositis que se reflejan en la literatura son variables en función de la población estudiada y del fármaco utilizado (21, 22), en general siempre se reportan cifras altas a partir del 3<sup>er</sup> día y una mejoría espontánea a partir del día 10-14 (23); así, por ejemplo, Dahllof (6) reporta el 70 % y Seto (7) el 97 % en dos grupos de trasplantados.

Si analizamos los datos registrados en la Tabla 9, correspondientes a los grados de mucositis de cierta severidad (II, III, IV), podemos deducir los siguientes aspectos:

- De los diez pacientes con mucositis de grado II, ocho (80 %) presentaban un  $IG > 1,5$ . De estos, seis lo presentaban elevado antes de la infusión, uno hizo un viraje y otro no fue visitado antes de la infusión (Tabla 10).

- De los cinco pacientes con mucositis de grado III, tres (60 %) presentaban el  $IG$  superior a 1,5. De ellos, dos lo presentaban antes y otro no fue visitado antes de la infusión (Tabla 11).

- De los dos pacientes con mucositis muy severa días después de la infusión, ambos presentaban un índice gingival por encima de 1,5. Uno de ellos lo presentaba ya antes, siendo el valor de  $IG$  el más alto de todos los pacientes visitados antes de la infusión ( $IG = 2,6$ ); el otro paciente no fue visitado antes de la infusión y el índice gingival que presentaba en el estudio postrasplante era de 2,4.

Siguiendo con la mucositis, y como se observa en las tablas anteriores, el 29 % de los 58 pacientes ( $n = 17$ ) presentaban una mucositis de grado II, III o IV; de estos, trece corresponden al grupo de pacientes visto antes y después del tratamiento, representando un 28,2 % de los 46 pacientes del grupo A. El resto de pacientes (4) correspondían al grupo de doce pacientes vistos únicamente después del tratamiento, representando el 33 % de los mismos (Tabla 12).

TABLA 13/TABLE 13

**Si correlacionamos el grado de  $IG$  y la presencia o no de mucositis (días +8/ +14), podemos observar que se aprecia un resultado estadísticamente significativo con una  $p < 0,000$**

*Correlation of the gingival index (GI) to the presence or absence of mucositis (days +8 / +14) is seen to be statistically significant ( $p < 0,000$ )*

Mucositis Mucositis	$IG < 1,5$	$IG > 1,5$	Total
SÍ Yes	5	12	17
NO No	25	16	41

Se valoran todos los pacientes del Grupo C ( $n = 58$ ), es decir, todos los pacientes visitados después de la infusión; no se tiene en cuenta el índice gingival previo a la infusión.  $IG$ : índice gingival.

*All patients seen after bone marrow transplantation (BMT) are considered (i.e., group C); the gingival index prior to infusion is not taken into account.*

Si comparamos ambos subgrupos mediante el test de chi-cuadrado, encontramos que existe significación, con una  $p < 0,000$ , de presentar mucositis en el grupo que no ha sido visitado antes de la infusión frente al grupo que sí ha sido visitado antes de ella. Datos semejantes podemos encontrar cuando relacionamos simplemente el índice gingival resultante con el porcentaje de mucositis ( $p < 0,000$ ) (Tabla 13).

Finalmente, dentro de este mismo apartado podemos valorar la relación de los 46 pacientes vistos antes y después de la infusión en función del grado de mucositis y del índice gingival previo a la infusión (Tabla 14), con una  $p < 0,000$ .

De todo lo anterior se deduce que, si la relación entre índice gingival y mucositis se establece de forma clara, será importante conseguir que este índice sea lo menor posible, aspecto importante tanto antes como después de la infusión. Sin duda, el mejor controlador de la placa y, secundariamente, del índice gingival es el cepillado (24). También merece la pena recordar al respecto que muchas veces se confunde el sangrado al cepillar con la imposibilidad de realizar dicha técnica; es importante que consideremos el hecho de que en numerosas ocasiones el cúmulo de placa ocasiona inflamación gingival y, secundariamente, sangrado (25). De ahí que, a pesar de que existen autores que recomiendan no cepillar siempre que aparezca hemorragia intraoral (26), los criterios al respecto fueron muy clarificados primero por Williams (25) y posteriormente por Bavier (24), entre otros; de tal manera que la mayor parte de autores recomiendan el cepillado por encima de 20.000 plaquetas/ $mm^3$  y de 500 leucos/ $mm^3$  (27-29). Si bien algunos autores son conservadores y hablan de cifras de 50.000 plaquetas/ $mm^3$  (30), otros únicamente aconsejan suspender el cepillado cuando se evidencia un sangrado significativo (31). Nosotros creemos que es importante tener en cuenta el valor analítico, la respuesta inflamatoria

**TABLA 14/TABLE 14**

**Valoramos la relación entre el IG y la presencia o no de mucositis (grados 2, 3, 4), sólo en el grupo de pacientes que hemos visto antes y después de la infusión (Grupo A, n = 46). Se obtiene una p < 0,000**

*Assessment of the relation between gingival index (GI) and the presence or absence of mucositis (grades II, III or IV), limited to the patients seen before and after bone marrow transplantation (BMT) (i.e., group A, n = 46) (p<0.000)*

Mucositis <i>Mucositis</i>	SÍ <i>Yes</i>	NO <i>No</i>	Total <i>Total</i>
IG>1,5 <i>GI&gt;1.5</i>	10	16	26
IG<1,5 <i>GI&lt;1.5</i>	3	17	20

## Evaluation and prevention of oral complications in patients subjected to bone marrow transplantation. A clinical study

### SUMMARY

**Objetivo:** A study is made of the relation between the degree of gingival inflammation in a group of bone marrow transplant patients and the type of mucositis observed in these subjects.

**Design:** A total of 58 patients with blood diseases and subjected to bone marrow transplantation were divided into three groups: A (46 patients seen before and after infusion), B (12 patients explored only after infusion), and C (all 58 patients seen after infusion). An exploratory protocol was applied before, during and after treatment.

**Results:** The recorded mean CAOd was 10.7, with a bleeding index before infusion of 10 % and after infusion of 15 % (22 % when considering group C). The pre-treatment gingival index was 1.6 (group A) versus 1.3 following transplantation, and 1.9 in group B. The plaque index changed from 1.8 to 1.4 in group A, and was found to be 2.1 in group B. Mucositis grade II, III or IV was seen in 82 % of the patients. The correlation between gingival index above or below 1.5 and the degree of mucositis was statistically significant (p<0.000).

**Conclusion:** Prior visiting of the patient programmed for bone marrow transplantation implies an improved post-transplantation gingival index. Increased gingivitis is in turn associated with increased degree mucositis. In this context, it is important to adequately control gingival inflammation as a measure for preventing mucositis.

**Key words:** Gingivitis, gingival index, mucositis, bone marrow transplantation.

### INTRODUCTION

Bone marrow transplantation (BMT) is a therapeutic alternative for the treatment of many diseases, particularly hematological disorders, where marked prognostic improvements can be achieved. BMT viability requires host and donor compatibility in terms of the HLA system - a condition that limits

gingival, el nivel de sangrado intraoral y el uso de cepillos adecuados, individualizando a cada paciente en función de la respuesta obtenida.

### CONCLUSIONES

1. La visita por parte del odontoestomatologo al paciente que será sometido a trasplante de médula ósea es positiva en cuanto que motiva al paciente a realizar un mejor control de su higiene.

2. En nuestro estudio se demuestra claramente la relación entre el grado de inflamación gingival (IG) y el mayor grado de mucositis registrado.

3. Creemos por tanto fundamental controlar, en la medida de lo posible, todos los factores, tanto previos como posteriores al trasplante, que contribuyan a incrementar dicha inflamación, incluyendo para ello una correcta técnica de cepillado con el instrumental adecuado.

*the number of patients who may benefit from this therapeutic modality (1).*

*The patient programmed for transplantation must first be conditioned, generally by administering chemotherapeutic agents from 5-7 days before infusion (cyclophosphamide and, less commonly, busulfan, melphalan or cytosine arabinoside), either with or without whole body irradiation (WBI). Such preconditioning on one hand contributes to eliminate the residual disease, while on the other it affords maximum immune suppression to thus induce host tolerance of the transplanted bone marrow (2). Nevertheless, it should be taken into account that the indications of BMT are limited, and the procedure has toxic effects that can be extremely serious.*

*BMT can be classified according to the donor cell source involved, as described in Table 1 (1,3,4).*

*In the case of the population addressed in the present study, patients eligible for BMT have an underlying disease of blood origin (i.e., basically acute leukemia, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma and chronic myeloid leukemias). Although many other patients can also be evaluated for this same therapeutic modality, including a number with solid tumors (breast cancer, germinal neoplasms and Ewing sarcoma, among others), these will not be considered here (1).*

*Although the general complications that may derive from BMT will not be dealt with in detail, the conditions described in Table 2 may provide an idea (1). Attention will center on the oral manifestations that may be observed in patients subjected to BMT.*

*The oral complications of BMT may appear in the days prior to actual transplantation, with a maximum incidence generally between 7 and 15 days after transplantation. The changes that may be observed in turn depend on the underlying or background disease, the conditioning prior to transplantation, associated oral infections and the possible triggering of graft-versus-host disease. In this latter situation the problems may arise even months after transplantation, constituting a chronic process (Table 3) (5). Of all these complications, the most relevant are associated with the oral mucosa. In this sense, it is classically accepted that from 70 % (6) to 100 % of all patients subjected to BMT develop mucositis (5,7).*

### OBJETIVES

*The present study investigates the relation between the degree of gingival inflammation in a group of bone marrow transplant patients and the type of mucositis observed in these subjects. Other aspects also addressed are the oral status of patients programmed for BMT, the procedures that may improve*

ve the oral health of these subjects, and the development of protocols that may contribute to minimize oral complications.

## MATERIAL AND METHODS

Patients with hematological diseases and programmed for BMT in the Durán y Reynals Hospital (Barcelona, Spain) were studied. In this sense, the first visit involved an exhaustive exploration of the oral cavity, with counseling on the need for appropriate oral hygiene. On the subsequent visits, and with a periodicity of one week, the degree of mucositis was recorded, obtaining a topographical record of the lesions and calculating the gingival and plaque indices.

Caries were analyzed in terms of the CAOd index (8), while assessment of the gingivo-periodontal status was made based on the gingival index and Silness-Löe plaque index (9). Probing depth and the Mühlemann bleeding index (10) were in turn recorded using a probe according to the specifications of the World Health Organization (WHO) (11).

The degree of mucositis was evaluated according to the specifications of the WHO (Table 4) (12), with the recording of a topographical map of the lesions by means of the Roed-Peterson and Renstrup scheme (13), assigning a numerical value to each zone according to the criteria of Spijkervet (Table 5) (14).

The statistical analysis of the data was in turn based on frequencies, central tendencies and chi-square testing with the SPSS+ statistical package for Windows.

## RESULTS

A total of 58 patients with blood diseases and subjected to bone marrow transplantation were studied, divided into three groups: A (46 patients seen before and after infusion), B (12 patients explored only after infusion), and C (all 58 patients seen after infusion). The global patients represented 73% of the total transplanted individuals in our Service during the study period (16 months). The mean number of visits per patient was 3.1 (range 1-6). Ten of the patients were subjected to allogenic BMT, while the rest underwent auto-transplantation.

The recorded mean CAOd was 10.7, no significant differences being observed in relation to either sex or the background pathology.

The mean gingival index of the patients seen before transplantation was 1.6 (corresponding to the 46 patients in group B), versus 1.3 after transplantation. The gingival index of the global patients (group C) was 1.6, versus 1.9 among the patients only visited after BMT (corresponding to the 12 patients in group A). The recorded plaque index was somewhat higher: 1.8 and 1.4 before and after transplantation, respectively. Finally, the bleeding index was 10% (i.e., one of every 10 teeth probed showed bleeding) - a figure that increased to 22% after infusion (Table 6).

On the other hand, 82% of the patients were seen to suffer important mucositis in the first 7 days (grades II, III or IV according to the WHO classification). This percentage improved over the following days (Table 7). As to the locations of maximum predominance of mucositis, our findings coincide with those of Kolbinson (i.e., tongue, jugal mucosa and lips, in that order) (Table 8) (5).

In order to correlate the data relating to gingival index and mucositis, before and after infusion, the former was divided into two categories: gingival index < 1.5 (i.e., medium-good gingival status) and gingival index > 1.5 (medium-poor gingival status) (Table 9).

## DISCUSSION

Not all of our transplant patients during the study period were examined, and not all those who were examined were visited before infusion. This represents a problem in that it reduces the resulting study population. Nevertheless, we believe that the proportion of patients studied (73%) is representative of the transplants performed in our Service. On the other hand, this circumstance allowed us to divide the patients into two groups: those visited

both before and after infusion (group A), and those seen only after transplantation (group B) - with differences between them that will be commented below on analyzing the gingival indices and mucositis findings (Table 6).

As regards CAOd, interest focuses on determining whether the index observed in this population group, i.e., consisting of patients strongly conditioned by prior medical treatments, is significantly different to that observed in other population groups. In this sense, and although it is difficult to establish reliable comparisons due to the limited number of patients involved, the variable patient age in our series (range 18-56 years, with an average age of 42), and the lack of groups comparable to our own in the literature, the value obtained (i.e., mean CAOd = 10.7) is not markedly distinct to the index given for the general population in the literature (15,16). Indeed, our recorded index is very similar to the value reported in a recent study by Cortés et al. in the general population (mean CAOd = 13.2) (17,18), and is even lower than that referred in patients with oral cancer (19).

The mean gingival index before transplantation in our series was 1.6 - a figure that was seen to decrease to 1.3 after infusion. On considering the 12 patients in group B who were not visited before BMT, the recorded post-transplantation index was 1.9. In this case we do not know whether the corresponding index was higher before infusion; however, despite the small size of the series, and considering that selection was conducted on a randomized basis, these results do seem to suggest that a simple professional visit before BMT serves to increase patient awareness of the need for adequate oral hygiene.

This idea is reinforced on analyzing the plaque indices, where a similar pattern is noted. In effect, while the index decreased from 1.8 to 1.4 among the patients seen before BMT, the observed index was 2.1 among the 12 patients who were only visited after transplantation. Professional counseling on the need for oral hygiene thus appears to have repercussions on the health status of the transplanted patients (Table 6).

Mucositis is seen to be a very frequent problem in the first days following infusion, with 82% of the patients presenting mucositis grade II, III or IV. Mucositis grades 0-I were combined in this time period, due to the difficulties of clearly defining these lower grades in patients such as these, who are complicated to explore. Such difficulties are moreover compounded by the lack of agreement among authors over the initial criteria of the problem (20).

Although the figures for mucositis reflected in the literature vary according to the population studied and the drugs administered (21,22), higher figures are generally reported after the third day - with spontaneous improvement starting after 10-14 days (23). Thus, for example, Dahllof reported an incidence of 70% (6) and Seto 97% (7) in two transplanted patient groups.

On analyzing the data shown in Table 9, corresponding to more severe mucositis (i.e., grades II, III and IV), the following points should be stressed: (a) Of the 10 patients with grade II mucositis, 8 (80%) had gingival index > 1.5; of these, 6 in turn had high gingival indices before transplantation, one patient showed an index shift following infusion, and the other had not been seen before BMT (Table 10). (b) Of the 5 patients with grade III mucositis, three (60%) had gingival index > 1.5; of these, two also had high indices before transplantation, and the other had not been seen before BMT. (c) Both of the individuals with very severe mucositis days after infusion exhibited a gingival index > 1.5; in one of these patients the pre-infusion index was already the highest of any patient seen before BMT (gingival index = 2.6), while the other patient (post-infusion gingival index = 2.4) had not been visited before BMT (Table 11).

As can be seen from the above mentioned Tables, 29% of the global 58 patients studied (n = 17) suffered mucositis grade II, III or IV. Of these, 13 corresponded to individuals who were seen both before and after BMT (i.e., 28.2% of the 46 patients in group A). The remaining four individuals belonged to group B (i.e., 33% of the 12 individuals only visited after infusion) (Table 12).



On comparing both subgroups by means of the chi-square test, a significant ( $p < 0.000$ ) tendency was observed to present mucositis in the group of patients not seen before BMT versus the group visited before transplantation. Similar findings apply on simply correlating the resulting gingival index to the percentage mucositis observed ( $p < 0.000$ ) (Table 13).

Finally, Table 14 shows the results of correlating the 46 patients seen before and after transplantation (group A) to the degree of mucositis and the gingival index prior to infusion ( $p < 0.000$ ).

The above observations indicate that if the relationship between gingival index and mucositis is clearly established, it will be important to minimize this index both before and after BMT. In this context, correct tooth brushing is undoubtedly the best way to control plaque and secondarily also the gingival index (24). On the other hand, it is important to point out that bleeding associated with tooth brushing is often mistakenly considered to indicate the impossibility of brushing, and that the accumulation of plaque frequently induces gingival inflammation with secondary hemorrhage upon brushing (25). Thus, while some authors prefer to avoid brushing whenever intraoral bleeding occurs (26), firm criteria were first established by Williams (25) and then by Bavier (24), among others. In effect, most authors presently recom-

mend brushing in the presence of platelet counts of  $> 20,000/\text{mm}^3$  and leukocyte counts of  $> 500/\text{mm}^3$  (27-29). Although some sources are more conservative and speak of  $50,000$  platelets/ $\text{mm}^3$  (30), others merely advise the interruption of brushing when significant bleeding is observed (31). We consider it important to assess these laboratory parameters, as well as the gingival inflammatory response, the level of intraoral bleeding and the use of an adequate tooth brush - individualizing the recommendations for each patient according to the results obtained.

**CONCLUSIONS**

1. A dental visit of patients programmed for bone marrow transplantation is advisable in that it contributes to enhance patient awareness of the need for adequate oral hygiene.
2. The present study shows a clear relation between the degree of gingival inflammation and increased mucositis.
3. In view of the results obtained, and as far as possible, we consider it important to ensure adequate pre- and post-transplantation control of those factors capable of contributing to increase gingival inflammation - with the introduction of an adequate brushing technique.

**CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE**

José López López  
C/. Marina, 291, sobreático  
08025-Barcelona  
Tfno.: 93-4365119/Fax: 93-3859346  
E-mail: joselopez@mx2.redestb.es

**BIBLIOGRAFÍA/REFERENCES**

1. Grañena A. Trasplante de médula ósea. In: Rodes J, Guardia J. Medicina Interna. Ch. 25. Barcelona: Ed. Masson; 1997. p. 3069-74.
2. Grañena A. Trasplante de médula ósea: indicaciones, metodología y resultados. Med Clin 1993; 100: 66-73.
3. Bertino JR. Encyclopedia of Cancer. Volume III. New York: Ed. Academic Press; 1997. p. 1682-91.
4. Thomas ED, Fefer A. Trasplante de médula ósea. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cáncer: Principios y práctica de Oncología. Vol. II. 2nd ed. Barcelona: Salvat, 1992. p. 2271-5.
5. Kolbinson DA, Schubert MM, Flournoy N. Early oral changes following bone marrow transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 66: 130-8.
6. Dahllof G, Heimdahl A, Modeer T. Oral mucous membrane lesions in children treated with bone marrow transplantation. Scand J Dent Res 1989; 97: 268-77.
7. Seto I, Kim M, Wolinski M. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 60: 493-7.
8. Klein H, Palmer CE, Knutson JW. Studies on dental caries. I. Dental status and dental needs of elementary children. US Public Health Reports 1938; 53: 751-65.
9. Loe H, Silness J. The gingival index, the plaque index and the retention index system. J Periodontol 1967; 38: 610-6.
10. Mühlemann HR. Gingival sulcus bleeding: a leading system in initial gingivitis. Helv Odont Acta 1971; 1: 7.
11. WHO. Epidemiología, etiología y prevención de las periodontopatías (Informe de un grupo de científicos de la OMS). Serie de informes técnicos nº. 621. Geneva, 1984: 7-39.
12. WHO: Handbook for reporting results of cancer treatment. WHO, Geneva, 1979 (publication no. 48): 15-22.
13. Pindborg J. Cáncer y precáncer bucal. Buenos Aires: Ed. Panamericana; 1991. p. 166-71.
14. Spijkervet FKL. Scoring irradiation mucositis of the oral cavity. In: Spijkervet FKL. Irradiation mucositis. Copenhagen: Munksgaard, 1991. p. 21-36.
15. Cuenca E, Álvarez MT. Evolución de la salud bucodental en España en los últimos 20 años. Arch Odontostom Prev Comunit 1991; 1: 33-9.
16. Cuenca E. La encuesta de la OMS sobre la salud buco-dental en España. Una aproximación personal. Arch Odontostom 1986; 1: 15-39.
17. Cortés FJ, Moreno C, Ardanaz E. La salud oral de los adultos de 35-44 años de Navarra. Primera parte: hallazgos clínicos. Arch Odontostom Prevent Comunit 1992; 1: 7-16.
18. Cortes FJ, Ardanaz E, Moreno C. La salud oral de los adultos de 65-74 años de Navarra. Arch Odontostom Prevent Comunit 1992; 2: 51-60.
19. Roselló X. Situación bucodental de los pacientes con carcinoma bucal. Doctorate Thesis. University of Barcelona. Barcelona; 1990. p. 251-6.
20. Dreizan S, McCredie KB, Bodey GP. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 62: 650-3.
21. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. Histological study. J Dermatol Surg Oncol 1981; 7: 1019-25.

22. Quintana A, Raczja E. Quimioterápia antineoplásica. Inmunosupresión. In: Esplugues J, Morcillo EJ, de Andrés-Telles F: Farmacología en clínica dental. Barcelona: Ed. Prous; 1993. p. 407-30.
23. Toth BB, Martín JW, Fleming TJ. Oral complications associated with cancer therapy. *J Clin Periodont* 1990; 17: 508-15.
24. Bavier AR. Nursing management of acute oral complications of cancer. In: Janson CC. Bethesda (Maryland): Ed NCI Monographs. NIH Publications; 1990; 9: 123-8.
25. William LT, Peterson DE, Overholser CD. Acute periodontal infection in myelosuppressed oncology patients. Evaluation and nursing care. *Cancer Nurs* 1982; 5: 465-7.
26. Wright WE, Halter JM, Harlow SA. An oral disease prevention program for patients receiving radiation and chemotherapy. *J Am Dent Assoc* 1985; 110: 43-7.
27. Maxymiw WG, Wood RE. The role of dentistry in patients undergoing bone marrow transplantation. *Br Dent J* 1989; 167: 229-34.
28. Daeffler BL. Oral hygiene measures for patients with cancer II. *Cancer Nurs* 1980; 3: 427-32.
29. Lindquist SF, Hickey AJ, Drane JB. Effects of oral hygiene on stomatitis in patients receiving cancer chemotherapy. *J Prosthet Dentis* 1978; 40: 312-4.
30. Brager BL, Yasko J. Care of the patient receiving chemotherapy. New York: Reston VA. Reston Publishing Co. 1984, p. 208-15.
31. McClure D, Barker G, Barker B. Oral management of the cancer patient II: Oral complications of radiation therapy. *Compendium* 1987; 2: 88-92.