



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

**Estado de Salud Bucodental de los
Pacientes con Mieloma Múltiple, antes o durante
el Tratamiento con Ácido Zoledrónico.
Estudio Piloto en la Región de Murcia´**

D^a. Cristina Jiménez García

2014



UNIVERSIDAD DE MURCIA

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

TESIS DOCTORAL

**“Estado de Salud Bucodental de los Pacientes con Mieloma
Múltiple, antes o durante el tratamiento con ácido
zoledrónico. Estudio piloto en la Región de Murcia”.**

Cristina Jiménez García

2014

AGRADECIMIENTOS

A mi familia. A mis padres por quererme tanto y por haberme transmitido los valores que me han convertido en la persona que soy, a mi hermana por su apoyo incondicional, a mi marido Jesús, por sostenerme en tantos momentos y muy especialmente a mis hijos, por mostrarme cada día la cara más bonita de la vida y por todo el tiempo invertido en este trabajo y que no les he podido dedicar.

A mis directores de tesis, los Profesores Dr. D. Ricardo E. Oñate Sánchez, Dr. D. Juan Antonio Ruiz Roca y Dr. Francisco Javier Rodríguez Lozano, por su apoyo constante, por su tiempo invertido en esta tesis y por su amistad.

A Dios.

A mi familia,
sois el pilar de mi vida.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	12
II.	REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	16
	II. A. Mieloma múltiple.....	17
	II. A. 1. Epidemiología	18
	II. A. 2. Etiopatogenia y clasificación	21
	II. A. 2. 1. Etiopatogenia de los mielomas.....	21
	II. A. 2. 2. Clasificación de los mielomas.....	25
	II. A. 2. 2. 1. Clasificación de las gammapatías monoclonales	25
	II. A. 2. 2. 2. Clasificación del MM por etapas	27
	II. A. 3. Criterios diagnósticos.....	31
	II. A. 3. 1. Diagnóstico diferencial	32
	II. A. 3. 2. Pruebas diagnósticas	35
	II. A. 4. Clínica de los mielomas	43
	II. A. 5. Tratamiento de los mielomas	47
	II. A. 5. 1. Farmacología en el tratamiento del MM.....	50
	II. A. 5. 1. 1. Quimioterapia convencional	50
	II. A. 5. 1. 2. Corticoesteroides.....	51
	II. A. 5. 1. 3. Agentes inmunomoduladores	52
	II. A. 5. 1. 4. Inhibidores de proteosomas.....	54
	II. A. 5. 1. 5. Inmunoterapia.....	55
	II. A. 5. 1. 6. Otros	55
	II. A. 5. 2. Elección de la combinación farmacológica.....	56
	II. A. 5. 2. 1. Pacientes candidatos a trasplante	56

II. A. 5. 2. 2. Pacientes no candidatos a trasplante	61
II. A. 5. 3. Radioterapia.....	63
II. A. 5. 4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)	64
II. A. 5. 4. 1. Fundamentos	65
II. A. 5. 4. 2. Tipos de TPH	66
II. A. 5. 4. 3. Etapas del TPH.....	70
II. A. 5. 4. 4. Justificación del TPH autólogo en el tratamiento del MM	71
II. A. 5. 4. 5. Otras opciones de TPH.....	73
II. A. 5. 4. 6. Complicaciones del TPH.....	77
II. A. 5. 4. 7. Tratamiento de acondicionamiento	80
II. A. 6. Tratamiento de sostén del paciente con mieloma múltiple (terapia de soporte)	83
II. A. 6. 1. Medidas comunes para neoplasias hematológicas	84
II. A. 6. 1. Medidas específicas de soporte en el tratamiento del mieloma múltiple	85
II. A. 7. Bifosfonatos	92
II. A. 7. 1. Historia	93
II. A. 7. 2. Mecanismo de acción	94
II. A. 7. 3. Indicaciones. Papel de los bifosfonatos en el mieloma múltiple	95
II. A. 7. 4. Elección del fármaco	97
II. A. 7. 5. Complicaciones	100
II. A. 8. Evolución y pronóstico de la enfermedad.....	103

II. B. Repercusiones orales del mieloma múltiple y del tratamiento aplicado para su control	106
II. B. 1. Manifestaciones orales del mieloma	106
II. B. 2. Complicaciones orales derivadas del tratamiento del mieloma	108
II. B. 2. 1. Complicaciones orales tras la oncoterapia.....	109
II. B. 2. 1. 1. Efectos comunes	111
II. B. 2. 1. 2. Efectos de la radioterapia	118
II. B. 2. 1. 3. Efectos de la quimioterapia	120
II. B. 2. 2. Complicaciones orales tras el TPH.....	121
II. B. 2. 3. Complicaciones orales tras el tratamiento de sostén osteonecrosis por Bifosfonatos.....	123
II. B. 2. 3. 1. Osteonecrosis de los maxilares por Bifosfonatos.....	123
II. C. Consideraciones odontológicas en el paciente con mieloma	129
II. C. 1. Consideraciones odontológicas en oncoterapia.....	130
II. C. 2. Consideraciones odontológicas tras el TPH.....	136
II. C. 3. Consideraciones odontológicas en el tratamiento de sostén con bifosfonatos	138
III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	146
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	150
IV.1. Material	151
IV.1.1. Población a estudio.....	152
IV.1.2. Exploración clínica.....	153
IV.1.3. Exploración radiológica	155
IV.2. Método	156
IV.2.1. Recogida de datos.....	157

IV.2.2. Análisis estadístico	165
IV.2.2.1. Estudio descriptivo	165
IV.2.2.2. Estudio analítico	165
IV.3. Anexo de historia clínica.....	167
V. RESULTADOS	170
V.1. Estadística descriptiva	171
V.1.1. Género.....	171
V.1.2. Tratamiento con ácido zoledrónico	172
V.1.3. Edad	173
V.1.4. Patología cariosa.....	177
V.1.4.1. Número de caries	177
V.1.4.2. Número de ausencias	180
V.1.4.3. Número de obturaciones	182
V.1.4.4. Índice CAO	184
V.1.4.5. Índice CAOM.....	187
V.1.4.6. Índice CAOS	189
V.1.4.7. Índice de restauración	192
V.1.5. Índice de higiene oral.....	196
V.1.6. Patología oral	199
V.1.7. Patología ósea	205
V.2. Estadística inferencial.....	207
V.2.1. Género con.....	207
V.2.1.1. Tratamiento con zometa.....	207
V.2.1.2. Edad	207
V.2.1.3. Patología cariosa	207

V.2.1.4. Índice de higiene oral	207
V.2.1.5. Patología oral	207
V.2.1.6. Patología ósea	207
V.2.2. Tratamiento con zometa con.....	208
V.2.2.1. Edad	208
V.2.2.2. Patología cariosa	208
V.2.2.3. Índice de higiene oral.....	208
V.2.2.4. Patología oral	208
V.2.2.5. Patología ósea	208
V.2.3. Edad con	211
V.2.3.1. Patología cariosa	212
V.2.3.2. Índice de higiene oral.....	212
V.2.3.3. Patología oral	213
V.2.3.4. Patología ósea	213
V.2.4. Patología cariosa con	216
V.2.4.1. Índice de higiene oral.....	217
V.2.4.2. Patología oral	217
V.2.4.3. Patología ósea	218
V.2.5. Índice de higiene oral con.....	224
V.2.5.1. Patología oral	224
V.2.5.2. Patología ósea	224
VI. DISCUSIÓN.....	225
VI.1. Generalidades	226
VI.2. Género	228
VI.3. Edad.....	230

VI.4. Tratamiento con ácido zoledrónico	232
VI.5. Patología cariosa	233
VI.6. Índice de higiene oral	251
VI.7. Patología oral	253
VI.8. Patología ósea.....	255
VII. CONCLUSIONES.....	260
VIII. BIBLIOGRAFÍA	263

ABREVIATURAS

AAOMS= Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial
 ACS= American Cancer Society
 ADA= Asociación dental americana
 ADN= Ácido desoxirribonucleico
 AINE= Antiinflamatorio no esteroideo
 AIR= Acondicionamiento de intensidad reducida
 AFO= Activadores de la función osteoclástica
 Alo-TPH= Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
 AMA= Acondicionamiento mieloablativo
 ANM= Acondicionamiento no mieloablativo
 ASBMR= American Society for Bone and Mineral Research
 ATM= Articulación temporomandibular
 Auto-TPH= Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
 BMO= Biopsia de medula ósea
 CMV= Citomegalovirus
 CRAB= Daño en órganos terminales
 CPTIN= Índice de Necesidades de Tratamiento Periodontal
 CVC= Catéter venoso central
 DNE=Donantes no emparentados
 EF= Electroforesis
 EICH= Enfermedad de injerto contra hospedador
 EMR= Enfermedad mínima residual
 EPO= Eritropoyetina
 EVOH= Enfermedad venoclusiva hepática
 FCH= Factores de crecimiento hematopoyéticos
 FDA= Administración de alimentos y medicaciones de EE.UU (Food and drugs administration)
 FDG= fluorurodesoxiglucosa
 FECM= Factor de estimulación de colonias de macrófagos
 FISH= Fluorescence In Situ Hybridization
 FLC= Free light chain
 FNT= Factor de necrosis tumoral
 FRA= Fracaso renal agudo
 GMSI= Gammapatía de significado indeterminado
 HLA= Antígeno de histocompatibilidad leucocitario humano
 HHV-8= Virus del herpes humano
 HTA= Hipertensión arterial
 Ig= Inmunoglobulina
 IMWG= International Myeloma Working Group
 INE=Instituto Nacional de Estadística
 IR= Índice de restauración
 ISS= International Staging System
 IV= Intravenosa
 LANL= Leucemia Aguda no linfoblástica
 Lat.= Lateral
 LDH= Lactato deshidrogenasa
 LLC= Leucemia linfática crónica
 M= Melfalán

MDE= Eventos definitorios de mieloma
 MM= Mieloma múltiple
 MO= Médula ósea
 M/P= Melfalán, prednisona
 OAF= Osteoclast activation factor
 OMS= Organización Mundial de la Salud
 ONM= Osteonecrosis de los maxilares
 OPG= Ortopantomografía
 ORN= Osteorradionecrosis
 P= Prednisona
 PA= Posteroanterior
 PB= Placa bacteriana
 PCR= Proteína C reactiva
 PET/TAC= Tomografía axial computarizada por emisión de positrones
 PH= Progenitores hematopoyéticos
 QT = Quimioterapia
 RAR= Raspado y alisado radicular
 RMN= Resonancia magnética nuclear
 RT = Radioterapia
 SAIMF= Scientific Advisor International Myeloma Foundation
 SCU= Sangre de cordón umbilical
 SEHH= Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia
 SEOM= Sociedad Española de Oncología Médica
 SETH= Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia
 SG= Supervivencia global
 SHV= Hiperviscosidad sanguínea
 SICE= sistema internacional de clasificación por etapas
 SLP= Supervivencia libre de progresión
 SP= Sangre periférica
 SRV= Supervivencia
 SV-40= Virus 40 vacuolado del simio
 TASPE= Trasplante de sangre periférica
 TCU= Trasplante de Cordón Umbilical
 TPH= Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
 TMO= Trasplante de médula ósea
 TNF= Factor de necrosis tumoral
 TNM=Trasplante no mieloablativo
 VAD = vincristina, adriamicina y dexametasona
 VBMCP = vincristina, ciclofosfamida, BCNU, melfalán y prednisona
 VCMP = vincristina, ciclofosfamida, melfalán y prednisona
 VBAD = vincristina, adriamicina, BCNU y dexametasona
 VBAP = vincristina, adriamicina, BCNU y prednisona
 VEGF= Vascular endotelial growth factor
 VHS= Virus del herpes simple
 VS= Viscosidad sanguínea
 VSG= Velocidad de sedimentación globular

I. INTRODUCCIÓN

El término carcinoma proviene del vocablo griego karkinoma, dado por Hipócrates, y con él se describe el crecimiento radial e infiltrante de algunos tumores, que recuerdan el cuerpo de un cangrejo. Un cáncer es el resultado de dos procesos que ocurren sucesivamente: en el primero existe una proliferación continua, excesiva e incontrolada de un grupo de células anormales, denominado tumor o neoplasia; posteriormente, estas células proliferantes, adquieren una capacidad invasiva, que les permite escapar de su sitio normal en el organismo, para colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos, próximos o distantes, a los que alcanza mediante la circulación sanguínea o linfática (1).

El incremento de la incidencia de muchos tumores malignos asociado al envejecimiento de la población, y la mayor supervivencia de los enfermos con cáncer, debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo del número de pacientes oncológicos (2).

Las neoplasias hematológicas forman un grupo de enfermedades que provienen de la proliferación incontrolada de células hematopoyéticas (3). Afectan a la población anciana de forma predominante, tanto la leucemia aguda no linfoblástica (LANL) como la leucemia linfática crónica (LLC) y el mieloma múltiple (MM), tienen patrones característicos de incremento de incidencia con la edad. Excepto las leucemias agudas, el resto tienen un comienzo insidioso. A menudo, la comorbilidad, frecuente en los ancianos, hace que no se beneficien de intervenciones como la quimioterapia o radioterapia, debido a su alta toxicidad, aunque esta puede ser evitada gracias a los recientes avances en la inmunoterapia y en la terapia molecular, mejorando las posibilidades de tratamiento y evitando toxicidad (3).

Muchos de los enfermos que padecen algún tipo de neoplasia hematológica deberán ser sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), no sólo para ralentizar

la evolución de su enfermedad, sino también, para paliar los efectos negativos del tratamiento con altas dosis de citostáticos o radioterapia intensiva (4). Las principales indicaciones del TPH son, por orden de frecuencia, los linfomas, las leucemias, el mieloma múltiple y algunos tumores sólidos (5).

Una de las principales causas de muerte en los pacientes oncológicos es la infección (4). En el caso de las neoplasias hematológicas, su propia naturaleza implica una alteración de la inmunidad, debido a la inmadurez de la serie blanca, lo que favorece los procesos infecciosos. A estas alteraciones, es necesario sumarles las aplasias medulares que presentan como efecto secundario, tanto la quimioterapia (QT) como la radioterapia (RT) intensivas, y que se utilizan para eliminar la enfermedad.

Los regímenes de acondicionamiento previos al trasplante, merman aún más, las ya de por sí debilitadas defensas del paciente. Todo esto provoca, que las infecciones, sean unas de las principales complicaciones de estos pacientes (5, 6). Además de la inmunodepresión, existen otros factores que aumentan el riesgo de contraer infecciones en estos enfermos, como son la neutropenia, la alteración de las barreras anatómicas (mucositis, catéteres venosos centrales) y la existencia de infecciones acantonadas en estado latente (5). Por otra parte, la cavidad oral, es una zona de frecuente asentamiento de procesos infecciosos y otras patologías, que pueden afectar al paciente oncológico (7, 8). Además, con mucha frecuencia, la boca es olvidada al planificar los actos terapéuticos encaminados a la corrección del proceso neoplásico, hasta que surgen las complicaciones, que incluso, pueden obligar a interrumpir el tratamiento oncológico. Estas lesiones, pueden ser a veces evitables, e incluso prevenidas, mediante el tratamiento de la patología oral preexistente y el mantenimiento de una correcta higiene bucodental (9). Cuando esto no es posible, dichas medidas pueden aliviar la intensidad y duración de los cuadros clínicos.

Las complicaciones orales asociadas al tratamiento oncológico, pueden producir molestias locales, dolor severo, nutrición deficiente, así como retrasar la recuperación del paciente, con el consiguiente aumento del gasto sanitario por prolongación de la estancia hospitalaria, e incluso, poner en peligro la vida del enfermo. A pesar de todo lo anteriormente expuesto, existen escasos estudios que analicen el estado de salud bucodental de los pacientes, tanto antes de recibir un TPH (10-13), como previo al tratamiento con bifosfonatos, QT o RT (13, 14). Aún así, la mayoría de autores (9, 10, 12-18) coinciden en que, la instauración de unas condiciones bucodentales de salud previas al tratamiento, minimizarán los efectos negativos del mismo. Por todo ello, debería realizarse una cuidadosa inspección bucodental, antes de la instauración de la terapéutica antineoplásica, y repetirse durante el curso del tratamiento. Esto permitirá la identificación y eliminación de fuentes potenciales de infección, la disminución de la incidencia de mucositis y la disminución de los costes hospitalarios (13, 18).

Con respecto al MM, ésta es una enfermedad maligna que forma parte de un espectro de patologías que abarcan desde la gamapatía monoclonal de significado incierto hasta la leucemia. Se caracteriza por una proliferación descontrolada de células plasmáticas en la médula ósea. Esta proliferación de células plasmáticas, puede interferir con la producción normal de células de la médula ósea, resultando en leucopenia, anemia, etc... También estas células pueden originar masas de tejidos blandos (plasmocitomas), o lesiones líticas en el esqueleto. Las complicaciones más temidas del MM son la hipercalcemia, el fallo renal y la compresión medular (19).

I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

II. A. MIELOMA MÚLTIPLE.

El MM es una enfermedad incurable, en donde hay una proliferación incontrolada de células plasmáticas de inmunofenotipo aberrante que producen una proteína monoclonal específica detectable en cantidad aumentada en suero y/o en orina (20), además de lesiones osteolíticas y anemia.

El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y en ocasiones trastornos de la coagulación. Se considera que dentro de los factores etiológicos que podría inducir esta proliferación, se encuentran amplios mecanismos de inmunorregulación (19).

Aunque el primer caso de MM fue diagnosticado en 1845, durante mucho tiempo se consideró esta enfermedad como un tumor óseo. Este hecho dificultó las investigaciones epidemiológicas y ya, en las últimas décadas, fue considerada como una gammapatía monoclonal. En los primeros enfermos estudiados, ya se comprobó la presencia en la orina de una proteína especial denominada proteína de Bence-Jones. (19)

En el MM, la proliferación desmedida de células plasmáticas en la médula ósea, puede producir una disminución del número y/o función de las células productoras de células sanguíneas normales, con lo que pueden causar bajos recuentos sanguíneos, dando lugar a anemia, trombocitopenia y leucopenia, o bien dificultar o impedir la producción de los anticuerpos necesarios para combatir las infecciones. Además, el anticuerpo producido por las células del mieloma puede causar daño a los riñones, incluso llegar a provocar una insuficiencia renal (21).

II. A. 1. EPIDEMIOLOGIA DE LOS MIELOMAS.

El MM es un cáncer cuya incidencia a nivel mundial es de 86.000 casos anuales, lo que representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres, y el 10% de todas las neoplasias malignas hematológicas (22, 23, 24). Otros estudios reflejan tasas de incidencia mundial anual de 3 a 4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes (24, 25). Esta incidencia está aumentando debido a la mejor calidad de las técnicas de laboratorio y a la inclusión en la práctica diaria de proteinogramas, detectándose así casos que antes pasaban inadvertidos (25).

Se trata de una enfermedad que afecta sobre todo a adultos, pues sólo un 15% de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico, con una incidencia máxima entre los 60 y 70 años (19). La edad media de presentación era hasta hace poco de 69 años aunque actualmente se sitúa en torno a los 62 años (24), probablemente debido al diagnóstico cada vez más precoz de esta patología. Su incidencia aumenta hasta superar los 30 casos por 100.000 habitantes en las personas mayores de 80 años (26). Afecta más a hombres que a mujeres, y más a negros que a blancos (9, 19), presentando unas tasas de 8,1 por 100.000 para hombres negros, 6,1 para mujeres negras, 4,0 para hombres blancos y 2,7 para mujeres blancas (19). Geográficamente, su distribución alrededor del mundo es muy dispar afectando en mayor grado a regiones industrializadas de Australia/Nueva Zelanda, Europa y América del Norte. La incidencia y mortalidad parecen ser estables en los países asiáticos y existe cierta tendencia en las últimas décadas a aumentar en países occidentales (23).

Las tasas de incidencia del MM en nuestro país son algo más bajas que en otros países europeos (27). En España se detectan cada año alrededor de tres mil nuevos casos de MM. Como ya se ha mencionado anteriormente la incidencia de esta patología incrementa con la

edad, puesto que el 65% son pacientes con más de 65 años, según datos manejados en la LIII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y del XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) (28).

Las tasas de supervivencia (SRV) relativas, que suelen ser utilizadas por los médicos como una forma estándar para hablar sobre el pronóstico de una persona, se basan en los resultados previos de un gran número de personas que tuvieron la enfermedad pero no pueden predecir lo que sucederá en el caso particular de cualquier persona (29).

La SRV de los pacientes con cáncer, medida como proporción de casos que logran sobrevivir un tiempo preestablecido (uno, tres, cinco años, por ejemplo) es el indicador más importante de la eficacia del sistema asistencial en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida, los casos son diagnosticados en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos (30).

En la siguiente tabla se observa la mediana de la SRV (el tiempo que transcurrió para que la mitad de los pacientes muriera) del sistema internacional de clasificación por etapas (SICE). Estos períodos de tiempo fueron medidos desde que comenzó el tratamiento con QT (21).

SICE	SRV mediana
Etapa I	62 meses
Etapa II	44 meses
Etapa III	29 meses

Tabla II.1. Mediana de la SRV según el SICE.

La mortalidad, que se define como el número de defunciones en una población en un tiempo determinado, habitualmente un año, es el único indicador de frecuencia de enfermedad con carácter universal disponible en nuestro país (30).

Aproximadamente 6.7 millones de personas mueren al año por cáncer, y en el año 2030, unos 12 millones de personas morirán por algún tipo de neoplasia en todo el mundo. Se sabe que en Europa, una de cada cuatro muertes es atribuible al cáncer (30).

En el año 2012, en España, las defunciones por tumores malignos representaron el 25% de todas las muertes (más de 98.000 defunciones) (30).

Con respecto al MM, cada año se estima que mueren alrededor de 63.000 personas en el mundo a causa de esta patología, representando el 0.9% de todas las muertes por cáncer (23). En España mueren aproximadamente 1.500 personas al año a causa de esta patología, con tasas de mortalidad ajustadas por edad en 2001 de 3,23 casos por 100.000 en hombres y de 2,3 en mujeres (27).

No obstante, el riesgo de mortalidad por cáncer ha ido disminuyendo desde 1990 hasta 2006 (30). Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (30), el cáncer representa la primera causa de muerte en varones en España, seguido de la cardiopatía isquémica, aunque si consultamos los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (31), nos habla de que la primera causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares.

II. A. 2. ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN DE LOS MIELOMAS.

II.A.2.1. ETIOPATOGENIA DE LOS MIELOMAS.

Tanto los linfocitos B como los T se mueven por el torrente circulatorio para distribuirse por los órganos linfoides y el resto de los tejidos del organismo. A medida que la progenie de células B se desarrolla en células plasmáticas productoras de anticuerpos, éstas migran de nuevo, encontrándose predominantemente en la médula ósea y otras localizaciones extramedulares (32).

El linfocito B pasa por dos etapas morfológicas precedentes antes de madurar a célula plasmática: el inmunoblasto y la célula linfoplasmocitoide. La proliferación tumoral del inmunoblasto origina el sarcoma inmunoblástico; la de células linfoplasmocitoides, capaces de producir inmunoglobulinas, un linfoma llamado inmunocitoma, la macroglobulinemia de Waldenström o las enfermedades de cadenas pesadas (25).

Las células plasmáticas pueden proliferar en la médula ósea o en el tejido extramedular. La forma medular se denomina MM y la extramedular originada en hueso se llama plasmocitoma óseo, mientras que la que se desarrolla en otros tejidos, sobre todo en el respiratorio y el gastrointestinal, constituye el plasmocitoma extramedular (25).

Factores de riesgo

Como se ha mencionado anteriormente, la etiología de los mielomas es desconocida, y al contrario que en otras enfermedades neoplásicas, se han encontrado pocos factores de riesgo que puedan aumentar la probabilidad de una persona a padecer un MM. Entre estos factores podemos destacar (21):

- Edad: el riesgo de mieloma aumenta con la edad. Menos del 1% de los casos son diagnosticados en personas menores de 35 años. La mayoría de las personas

diagnosticadas de este tipo de cáncer tienen más de 65 años, teniendo el pico de incidencia máxima, tanto en blancos como en negros, después de los 75 años (21).

- Sexo: los hombres tiene una probabilidad ligeramente mayor de padecer MM (21).
- Raza: en EE.UU se ha encontrado el doble de prevalencia en personas de raza negra en comparación con las de raza blanca (21).
- Radiación: la exposición a radiación puede aumentar el riesgo de mieloma (21). Varios estudios observaron que las radiaciones ionizantes pueden inducir la aparición de mieloma, basándose en la elevada mortalidad en radiólogos y en empleados de plantas nucleares. Así mismo, se encontró también en los japoneses sobrevivientes a la bomba atómica de Hiroshima y Nagashaki una elevada mortalidad causada por esta enfermedad (19).
- Sustancias químicas: Estos factores de riesgo están en relación con las exposiciones ocupacionales. Se han encontrado algunas profesiones que presentan un exceso de incidencia del MM. Tales son los granjeros, los trabajadores de ciertas industrias petroquímicas expuestos al manejo de arsénico o de asbestos, los trabajadores de la goma, etc. De todos modos no hay suficientes evidencias científicas para establecer esta asociación. Entre las sustancias químicas consideradas como de riesgo están la fenitoína, la sulfpirazona, el benzotriclorido, etc. Es posible que algunos agentes puedan actuar a través de una estimulación antigénica o a través de la supresión de la función inmunorreguladora (19). La exposición a pesticidas como dioxina aumenta el riesgo de mieloma 3 – 4 veces más (33).
- Situación socioeconómica: Se acepta la existencia de un gradiente socioeconómico en la mortalidad por MM con las mayores tasas en las clases sociales altas (19).
- Antecedentes familiares: el mieloma, se presenta con más frecuencia en algunas familias. Un individuo que tenga un hermano/a o uno de los padres con mieloma, tiene cuatro veces

más probabilidad de padecerlo. Aún así, la mayoría de pacientes no tienen familiares afectados, por lo que este factor representa un número ínfimo de casos (21).

- Defectos citogenéticos: En trabajos de experimentación se encontraron anomalías cromosómicas, sobre todo del cromosoma 14, que también fueron detectadas en situaciones clínicas (19).
- Virus: Es escasa la evidencia de una etiología vírica en el MM. Existen algunos estudios que lo asocian a virus como el HHV-8 y SV40, sin llegar a confirmarse (33). Se ha estudiado además una posible transmisión animal – humana. También se han hallado algunos acúmulos familiares, pero no agregan pruebas para afirmar su transmisibilidad (19).
- Obesidad: un estudio en la Sociedad Americana contra el Cáncer (ACS) descubrió que tener sobrepeso o ser obeso aumenta el riesgo de una persona de padecer mieloma (21).
- Otras enfermedades de las células plasmáticas: muchas personas afectadas por la gammapatía de significado indeterminado (GMSI) o por el plasmacitoma solitario, eventualmente padecerán mieloma múltiple (21).

Patogenia

La causa en sí, es una proliferación progresiva no regulada de las células plasmáticas que se acumulan en la médula ósea. Estas células secretan inmunoglobulina (Ig) en exceso, por lo general: IgG 57%, IgA 21%, IgD 1%, IgM, IgE, solo en raras ocasiones en el 18% de los casos de cadenas ligeras solas (34). La proliferación del MM interfiere con la producción normal de células en la médula ósea dando origen a una anemia y, en ocasiones, leucopenia y trombocitopenia. Otra característica es que las células del MM secretan ciertas sustancias estimuladoras de los osteoclastos e inhibidoras de los osteoblastos, que trae como consecuencia destrucción exagerada del tejido óseo con la subsiguiente fractura patológica, y

en muchos casos hipercalcemia. A veces, la expansión de las lesiones de MM puede comprimir la médula espinal y producir efectos neurológicos. También hay una alta prevalencia de infecciones recidivantes en estos pacientes. Tanto es así, que la primera manifestación de la enfermedad en el 25% de los pacientes son las infecciones recidivantes (34).

Se ha avanzado mucho en la investigación sobre el mecanismo en que ciertos cambios en el ADN pueden hacer que las células plasmáticas se transformen en cancerígenas. En la patogénesis del MM que incluye la GMSI y el MM asintomático, se ha determinado que translocaciones que comprometen el locus de la cadena pesada de inmunoglobulina en el cromosoma 14q32, inician y mantienen el clon proliferativo, lo que se acompaña de otras alteraciones cromosómicas y desregulación de genes, especialmente de las ciclinas D1, D2 o D3, llegando a constituir una clasificación pronóstica, donde el perfil genético juega un rol muy importante (33). Algunos estudios recientes han encontrado que las anomalías de algunos oncogenes como el *c-myc*, tienen lugar en las primeras fases del desarrollo de los tumores de células plasmáticas (21). También, es común observar en las células del mieloma que falten partes del cromosoma 13, lo que hace a la enfermedad más agresiva y resistente a los tratamientos (21). En la progresión de la enfermedad, caracterizada por una inestabilidad genética se suman alteraciones, como la metilación de p16, alteraciones del oncogen *myc*, translocaciones secundarias, mutación de p53 y alteraciones del microambiente, como inducción de angiogénesis, supresión de inmunidad, aumento de Il 6 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), aumento del receptor del activador del factor nuclear KB ligando (RANKL) y disminución de osteoprotegerina (33). Cambios en otros oncogenes como el *N-ras* y el *K-ras*, se dan con más frecuencia en el mieloma una vez que ha remitido en la médula ósea después del tratamiento (21).

II.A.2.2. CLASIFICACIÓN DE LOS MIELOMAS.

II.A.2.2.1 CLASIFICACIÓN DE LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

El MM se encuentra dentro de un grupo de patologías conocidas como gammapatías monoclonales, que constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que caracterizado por la proliferación clonal estable o progresiva de células plasmáticas, produciendo Igs iguales entre sí. Éstas reciben el nombre de inmunoglobulinas monoclonales o componente M (25).

El componente M puede ser detectable mediante electroforesis en suero o en orina. La producción de Ig monoclonal tiene unas características electroforéticas determinadas, ya que forma una banda picuda, simétrica y aislada en el proteinograma (25).

En la tabla II. 2 se expone la clasificación de las gammapatías monoclonales según el carácter transitorio, estable o progresivo de la producción de componente M.

Clasificación de las gammapatías monoclonales según el tipo de producción de componente M
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Producción transitoria
<ul style="list-style-type: none"> Infecciones Trasplante de médula ósea Trasplante renal Trasplante hepático
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Producción estable
<ul style="list-style-type: none"> Gammapatía monoclonal idiopática Mieloma quiescente
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Producción progresiva
<ul style="list-style-type: none"> Mieloma múltiple Leucemia de células plasmáticas Plasmocitoma solitario Macroglobulinemia de Waldenström Leucemia linfocítica crónica Linfoma maligno Amiloidosis primaria Enfermedad de cadenas pesadas

Tabla II. 2. Clasificación de las gammapatías monoclonales según la producción de componente monoclonal.

Otra clasificación de las gammapatías monoclonales, según los criterios diagnósticos, se refleja en la tabla II. 3. (35).

Gammopatía monoclonal	Criterios diagnósticos
Gammapatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI):	<ul style="list-style-type: none"> • Pico monoclonal (M) serico <3 gr/dl, • Células plasmáticas en la medula ósea <10%, • Ausencia de daño orgánico (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas) que pueda ser atribuido al desorden proliferativo de células plasmáticas.
Mieloma múltiple smoldering o asintomático (SMM):	<ul style="list-style-type: none"> • Proteína monoclonal sérica (IgG o IgA) ≥3 gr/dl y/o células plasmáticas clonales ≥10%, • Ausencia de daño orgánico (hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas) que pueda ser atribuido a desorden proliferativo de células plasmáticas.
Mieloma múltiple (MM) sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Células plasmáticas clonales en medula ≥10%, • Presencia de proteína M sérica o urinaria (excepto en el MM no secretor), • Daño de órganos atribuible al desorden de células plasmáticas (Eventos definitorios de mieloma, MDE), al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> · Hipercalcemia: Ca ≥11,5 mg/dl, · Insuficiencia renal: creatinina >2 mg/dl, · Anemia normocitica normocromica con Hb <2 gr/dl de lo normal o Hb <10 gr/dl, · Lesiones óseas: lesiones líticas, osteopenia severa o fracturas patológicas.
Mieloma no secretor:	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunofijación negativa (IF-) en suero y orina. • Ratio de cadenas ligeras libres (FLC) normal. • Células plasmáticas en medula ósea >10% o plasmocitoma. • Presencia de uno o más eventos definitorios de mieloma (MDE). <p>Muchos necesitan confirmación mediante biopsia.</p>
GMSI de cadenas ligeras:	<ul style="list-style-type: none"> • Ratio FLC anormal (<0,26 o >1,65). • Aumento de una cadena ligera libre en suero (kappa o lambda) o de una cadena ligera clonal en orina. y sin expresión de cadena pesada determinada mediante inmunofijación.
Plasmocitoma solitario del hueso:	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina. • Única área de destrucción ósea debido a células plasmáticas clonales. • Medula ósea no diagnostica de MM. • Serie ósea y RMN o PET/TAC normal. • No MDE diferentes a la lesión ósea solitaria.
Plasmocitoma extramedular:	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina. • Tumor extramedular de células plasmáticas clonales. • Medula ósea normal

Plasmocitoma múltiple o recurrente:	<ul style="list-style-type: none"> • No MDE. • Ausencia o pequeña cantidad de proteína M en suero y/o orina. • Más de un área localizada de destrucción ósea o tumor extramedular que puede ser recurrente. • Medula ósea normal • Serie ósea normal y RMN o PET/TAC (excepto las lesiones óseas localizadas) • No MDE diferentes a las lesiones óseas localizadas.
Leucemia de células plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Se define como la presencia de un recuento absoluto superior a 2.000/mm³ o del 20% de células plasmáticas en sangre periférica. <p>Suelen tener más organomegalias, menos alteraciones óseas y menos componente monoclonal que el mieloma. Puede aparecer de novo o durante la evolución del mieloma.</p>

Tabla II. 3. Clasificación de las Gammopatía Monoclonales según los criterios diagnósticos (35).

En una serie de 882 pacientes de la Clínica Mayo con gammopatía monoclonal, el 55% fueron diagnosticados de GMSI, el 18% de mieloma múltiple y el 12% de amiloidosis. El resto de enfermedades no sobrepasaba ninguna de ellas el 5% (25).

II.A.2.2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS MIELOMAS POR ETAPAS

Para poder determinar las opciones de tratamiento así como el pronóstico de la enfermedad, es importante clasificar los mielomas por etapas o estadios (21).

La determinación de la etapa en la que se halla un mieloma múltiple puede hacerse por varios sistemas de clasificación como el de Durie-Salmon, cuyo valor está actualmente limitado por los nuevos métodos diagnósticos aparecidos en los últimos años (36).

El *sistema de clasificación por etapas de Durie-Salmon (1975)*, que atiende a la masa tumoral, se basa en cuatro factores (37):

- Cantidad de inmunoglobulina monoclonal anormal en la sangre u orina: cantidades grandes de inmunoglobulina monoclonal indican que hay muchas células plasmáticas malignas que están produciendo esa proteína anormal.
- Cantidad de calcio en sangre: niveles elevados de calcio en sangre están relacionados también con daños óseos avanzados, pues cuando hay destrucción ósea se liberan grandes cantidades de calcio a sangre (hipercalcemia).
- Hallazgos radiográficos de múltiples áreas de hueso dañadas, indica un mieloma en una etapa avanzada.
- Cantidad de hemoglobina en sangre: bajos niveles de hemoglobina indican que las células del mieloma ocupan una parte considerable de la médula ósea y que por tanto, no queda espacio suficiente para las células normales de la médula ósea que producen glóbulos rojos.

Este sistema (37) utiliza estos factores para dividir el mieloma en tres etapas:

Etapa I: baja masa celular: 600 billones de células/m². Todas las siguientes características deben estar presentes:

- Nivel de hemoglobina levemente por debajo del normal (pero > 10 g/dL).
- Las radiografías óseas son normales o plasmocitoma solitario.
- Niveles normales de calcio en sangre o < 10.5 mg/dL).
- Cantidad de inmunoglobulina monoclonal relativamente baja en sangre u orina: IgG < 5.0 g/dL; IgA < 3.0 g/dL; cadenas ligeras en orina < 4 g/24 h.

Etapa II: cantidad moderada de células del mieloma (600-1200 billones de células/ m²). Las características son entre las etapas I y III.

Etapas III: elevada masa celular (> 1200 billones de células/ m^2). Una o más de las siguientes características deberán estar presentes:

- Bajo nivel de hemoglobina (< 8.5 g/dL).
- Alto nivel de calcio en sangre (> 12 mg/dL).
- Tres o más áreas osteolíticas avanzadas por el cáncer.
- Grandes cantidades de inmunoglobulina monoclonal en la sangre u orina:
 IgG < 7.0 g/dL; IgA < 5.0 g/dL; cadenas ligeras en orina > 12 g/24 h.

Posteriormente, se creó un nuevo sistema de clasificación, el *Sistema internacional de clasificación por etapas* (*International Staging System for Multiple Myeloma*) (38) que divide el mieloma en tres etapas, basándose sólo en los niveles de albúmina y de β_2 -microglobulina séricas, más simple que la convencional de Durie y Salmon y con el fin de identificar a los factores pronósticos en los que se basa el tratamiento estratificado de esta enfermedad (39). Esta clasificación es de mayor poder pronóstico y la más reproducible en diferentes escenarios clínicos. Este nuevo Sistema de Estadaje Internacional (en inglés, international staging system, ISS) ha sido completamente validado demostrando su efectividad en pacientes de América del Norte, Europa y Asia; para pacientes mayores y menores de 65 años; recibiendo tratamiento estándar o autotrasplante; y, en comparación con la de Durie/Salmon, es una clasificación simple, basada en variables fáciles de usar (β_2M y albúmina séricas) y está siendo ahora la más utilizada (33, 36, 40). El ISS es un aporte para la clasificación de los pacientes con MM, por su reproducibilidad y mayor poder pronóstico. Al permitir una estratificación pronóstica más adecuada de los pacientes, el ISS podría guiar de mejor forma el tratamiento de los pacientes con MM, el cual ha tenido importantes avances en los últimos años (41).

Clasificación del ISS (38):

Etapa I: la β 2-microglobulina sérica es menor de 3.5 mg/L, y el nivel de albúmina está en unos 3.5 g/L. Pronóstico de vida media: 62 meses.

Etapa II: ni etapa I ni III, es decir, que el paciente tenga un nivel β 2-microglobulina sérica está entre 3.5 y 5.5 mg/L, con cualquier valor de albúmina o bien, que tenga un nivel de albúmina por debajo de 3.5 g/L mientras que la β 2-microglobulina sérica es menor de 3.5 mg/dL. Pronóstico de vida media: 44 meses.

Etapa III: los niveles de β 2-microglobulina sérica son mayores de 5.5 mg/L. Pronóstico de vida media: 29 meses.

II.A.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.

Para realizar un correcto diagnóstico del mieloma múltiple, según la Scientific Advisor International Myeloma Foundation (SAIMF) (42), son necesarios un mínimo de tres criterios (tabla II. 4):

- Células plasmáticas en MO > 10% o biopsia tisular con infiltración por células plasmáticas.
- Componente monoclonal (CM) en suero y/u orina, esto es, IgG > 3,5 g/100 ml, ó IgA > 2 g/100 ml, ó cadenas ligeras (proteinuria de Bence-Jones) en orina \geq 1 g/24 horas, en ausencia de amiloidosis.
- Disfunción orgánica relacionada con mieloma, uno o más de los siguientes:
 - Aumento de calcio sérico (> 10.5 mg/L).
 - Insuficiencia renal (creatinina > 2mg/L).
 - Anemia (hemoglobina < 10g/dL o 2 g por debajo de lo normal).
 - Lesiones osteolíticas u osteoporosis visibles en radiología simple esquelética.

Tabla II. 4. Criterios diagnósticos según la SAIMF.

Aunque la mayoría de los autores coinciden en los principales criterios diagnósticos, encontramos algunas diferencias, por ejemplo el International Myeloma Working Group (IMWG) ha considerado como requisitos para definir un MM sintomático lo siguiente (tabla II. 5) (43):

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

B: Una proteína monoclonal en suero u orina.

C: Presencia de daño en órganos terminales.

Se considera daño en órganos terminales “CRAB”:

“C”: Hipercalcemia: Ca sérico > 0.25 m mol/L (1 mg/dl) sobre el límite normal o > 2.75 m mol/L (11 mg/dl).

“R”: Insuficiencia renal: creatinina sérica > 173 m mol/L (1.96 mg/dl).

“A”: Anemia Hb 2 g/dl bajo límite normal o Hb < 10 g %.

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

OTROS: Hiperviscosidad sintomática, amiloidosis, infecciones bacterianas recurrentes (> 2 episodios en 12 meses).

Tabla II. 5. Criterios para definir un MM según el IMWG

II.A.3.1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la prevalencia de GMSI (aproximadamente 2% en personas con más de 50 años de edad y 3% en las mayores de 70 años de edad) y al uso frecuente de electroforesis de proteína en suero, la mayoría de los pacientes con proteína M en suero tendrá GMSI más que mieloma. El criterio para diferenciar estos dos padecimientos es, por lo tanto, importante (33, 24).

El IMWG mencionado anteriormente, recomendó una nueva clasificación de la GMSI y del mieloma, basándose en el nivel y concentración de la proteína M en suero, el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea y la presencia o ausencia de la disfunción del órgano o tejido relacionado con el mieloma (CRAB). La clasificación ayuda a definir los criterios para diagnosticar GMSI, un mieloma asintomático, sintomático y poder llevar a cabo un diagnóstico diferencial entre ellos (tabla II. 6) (24).

Gammapatía monoclonal idiopática	<ul style="list-style-type: none"> • Paraproteína o componente «M» (sangre: IgG, 53%; IgA, 20%; raramente, IgM): < 30 g/l • Células plasmáticas clonales (médula ósea): < 10% • Sin evidencia de MM, desórdenes proliferativos de células B o amiloidosis
MM asintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Paraproteína o componente «M» (sangre): > 30 g/l • Células plasmáticas clonales (médula ósea): > 10% • Sin afectación tisular ni orgánica (ROTI)
MM sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Paraproteína o componente «M» (sangre): > 30 g/l • Células plasmáticas clonales (médula ósea): > 10% • Con ROTI: hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia, lesiones óseas (si el MM es no secretor la paraproteína no se detecta en sangre ni orina)

Tabla II. 6. Criterios de diagnóstico para GMSI, mieloma asintomático y mieloma sintomático (Adaptado de IMWG) (43)

La GMSI es bastante más frecuente que el mieloma, siendo la prevalencia 3 veces mayor en afroamericanos que en individuos de raza blanca (33).

El riesgo de progresión a MM o enfermedades relacionadas con la GMSI es de 1% por año, lo que llega a 15-25% en un período de 10 a 20 años o más, sin llegar a disminuir este porcentaje nunca, excepto por otras causas de muerte (33) (existe riesgo de transformación a un MM incluso 30 años después del diagnóstico de GMSI) (44). Por lo tanto es importante determinar si la gammapatía monoclonal permanece estable (es benigna) o si progresa a MM

o procesos relacionados. Como no es posible predecir cuándo se producirá la transformación maligna, o incluso si llegará a producirse o no, los pacientes que tengan una gammapatía monoclonal de significado incierto deben ser seguidos durante un largo periodo de tiempo (44).

Este riesgo es menor si la gammapatía es IgG que si es IgA o IgM y si la proteína monoclonal es < 1.5 g %. (33, 44) En el caso de un mieloma asintomático la progresión es de 10-20% por año, siendo el tiempo de progresión promedio de 3 - 4 años, aunque éste es menor en la medida que la infiltración de células plasmáticas en la médula ósea es mayor (33).

En base a esta probable evolución y en consideración a que la detección de estos cuadros clínicos es efectuada, en general, por el médico general o internista, ya sea como una hiperproteinemia en un perfil bioquímico o una probable gammapatía monoclonal en la electroforesis de proteínas séricas o de orina, es de interés destacar la necesidad del seguimiento de estos pacientes. En el caso de la GMSI, dependiendo del riesgo, se considera cada 6 meses y luego anual o cada 2 años en forma indefinida y si se tratara de un mieloma asintomático, requiere controles mínimos cada 3 ó 4 meses. En este último caso es posible que el uso de la RMN pudiera detectar precozmente el compromiso óseo dejando de ser asintomático (33).

Una vez hecho este diagnóstico, hemos de realizar el diagnóstico diferencial con la amiloidosis y el Síndrome de POEMS, que se caracteriza por polineuropatía, organomegalia, alteraciones endocrinas, componente monoclonal y lesiones cutáneas (20, 44).

II.A.3.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas diagnósticas obligatorias son una historia clínica y un examen físico exhaustivo, un hemograma completo con frotis de extensiones para observar células sanguíneas en porta, y descartar una leucemia de células plasmáticas, una bioquímica elemental, así como la determinación del metabolismo del hierro; un perfil hepático y renal; un estudio proteico en suero y orina de 24 horas, incluyendo electroforesis (EF); cuantificación de inmunoglobulinas y electroinmunofijación, así como una β 2-microglobulina, con Proteína C-reactiva (PCR). Además, debe hacerse un aspirado medular con estudios de citogenética, inmunofenotipo e índice de marcado si es posible, así como pruebas de imagen del tipo de una radiología ósea del esqueleto completo. A veces es útil realizar una RMN de médula ósea para definir masas paravertebrales, e incluso un PET/TAC de cuerpo completo cuando es necesario descartar GMSI, mieloma extramedular, infección o segunda neoplasia (20).

Pasemos pues a detallar algo más este tipo de exploraciones:

II.A.3.2.1. HISTORIA Y EXAMEN FISICO

Historia familiar sobre todo de leucemia linfática crónica, linfoma no Hodgkin o discrasia de células plasmáticas en familiares primer grado. En pacientes menores de 60 años valorar tipaje HLA de los hermanos para planear estrategias futuras (35).

Comorbilidades que pueden afectar al tratamiento como enfermedad coronaria, arterial, insuficiencia cardíaca, HTA, disfunción renal, hepática o pulmonar o la presencia de neuropatía (35).

II.A.3.2.2. TEST DE LABORATORIO (33, 35).

Es fundamental analizar siempre el componente monoclonal en suero y orina.

a) Hemograma y frotis: células plasmáticas circulantes. En cuanto al frotis de sangre periférica y análisis de sangre, suele haber anemia en el 80%, que suele ser normocítica normocrómica. Los hematíes al hacer la extensión tienden a agruparse formando “pilas de moneda” (fenómeno de rouleaux). La disminución de la cifra de los leucocitos y plaquetas no suele aparecer hasta que la enfermedad se encuentre en fase avanzada.

b) Bioquímica: glucosa, pruebas de función renal y hepática, electrolitos, calcio y albumina. El nitrógeno ureico, la creatinina, el ácido úrico están elevados en suero. La hipercalcemia se detecta durante el curso de la enfermedad, al igual que la insuficiencia renal y síndrome de hiperviscosidad.

c) Estudio del componente monoclonal en suero:

- **Búsqueda mediante proteinograma o electroforesis (EF);** valoración del componente monoclonal. Cuando el componente monoclonal es pequeño el trazado del proteinograma puede ser normal.
- **Cuantificación de inmunoglobulinas (Nefelometría):** se recomienda usar de forma conjunta con el test anterior, pues son complementarios y nos permite detectar niveles descendidos de las inmunoglobulinas no afectas.
- **Inmunofijación en suero (IF):** confirma el carácter monoclonal y permite conocer la composición de cadena ligera y pesada. Se debe realizar además en casos de hipogammaglobulinemia (como ocurre con frecuencia en el MM de cadenas ligeras) o si existe sospecha clínica de MM o discrasia de células plasmáticas incluso aunque la EF sea normal.

d) Estudio del componente monoclonal en orina: se debe realizar de rutina en todos casos de sospecha de MM. La muestra de orina de 24 horas no se puede sustituir por una muestra de orina matutina.

- **Proteinograma en orina de 24 horas:** se debe calcular la cantidad de proteínas en orina de 24 horas y enviar para EF una alícuota de orina de 24 horas concentrada.
- **IF de una muestra de orina concentrada de 24 horas:** permite confirmar el carácter monoclonal y determinar el tipo de cadena ligera y pesada.

e) Albumina: es un parámetro importante pues forma parte del índice pronóstico del ISS. La mejor forma de cuantificarla es la nefelometría o el método de bromocresol.

f) FLC en suero: se recomienda su medición al diagnóstico en todos los casos de discrasia de células plasmáticas:

- En MM no secretor (EF-IF-) o MM oligosecretor (con pequeñas cantidades de proteína M en suero y/o orina) y en MM de cadenas ligeras es útil en el seguimiento y respuesta al tratamiento.
- También son muy útiles en plasmocitomas o MM asintomático pues un valor anormal se asocia con un alto riesgo de progresión a MM sintomático.
- Así mismo tiene valor pronóstico en la GMSI.

g) Aspirado y/o Biopsia de medula ósea (BMO):

Se debe realizar a todos los pacientes con sospecha de MM y se confirma este diagnóstico cuando se detectan más de 10% de células plasmáticas clonales.

Aunque el aspirado puede ser suficiente, se debe considerar la realización de BMO pues se calcula mejor la infiltración y se obvia la necesidad de realizarla posteriormente si el

aspirado no es adecuado. En caso de realizar ambas técnicas, para el diagnóstico se considera el infiltrado más elevado que se haya obtenido.

Es obligatorio confirmar la clonalidad de las células plasmáticas mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo.

En relación al **frotis de médula ósea**, suelen mostrar un aumento del número de células plasmáticas. Se considera uno de los tres criterios mayores para el diagnóstico de mieloma múltiple una plasmocitosis superior al 30%. Si la cifra oscila entre 10-30% se valora como uno de los criterios menores.

También se puede realizar una biopsia de una lesión ósea o de un plasmocitoma de tejidos blandos donde se demuestren células plasmáticas clonales para confirmar la afectación tisular en casos de ausencia de afectación de la médula ósea.

h) Citogenética

El estudio citogenético aporta información para el pronóstico y la estratificación por lo que debe ser incluido en la evaluación inicial de pacientes con MM.

i) Existen **otros test** que no son importantes para el diagnóstico pero sí para el pronóstico o estadiaje como la **β -2 microglobulina, LDH** o la **PCR**.

II.A.3.2.3. ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Radiología simple.

Es la radiología de primera elección, ya que es accesible, barata, incluye grandes áreas y detecta lesiones de huesos largos con riesgo de fractura. Debe incluir las siguientes proyecciones: tórax (PA y Lat.), columna cervical, torácica y lumbar (PA y Lat.), humeros y fémures, cráneo (PA y Lat.) y pelvis (35).

El examen radiológico permite descubrir las típicas imágenes osteolíticas redondeadas en “sacabocados”, casi siempre múltiples y más evidentes en la calota craneal, que indica las zonas de diploe invadidas por los focos mielomatosos. En la columna vertebral son típicos los aplastamientos vertebrales en “emparedado” o en “cola de pescado”. En las escápulas, las costillas y la pelvis, pueden observarse unas imágenes que simulan un apolillado (en “nido de abejas”). Los huesos largos suelen presentar focos osteolíticos bien definidos (45).

En nuestra área es fundamental la radiografía panorámica de boca, tal como muestra la figura II. 1.

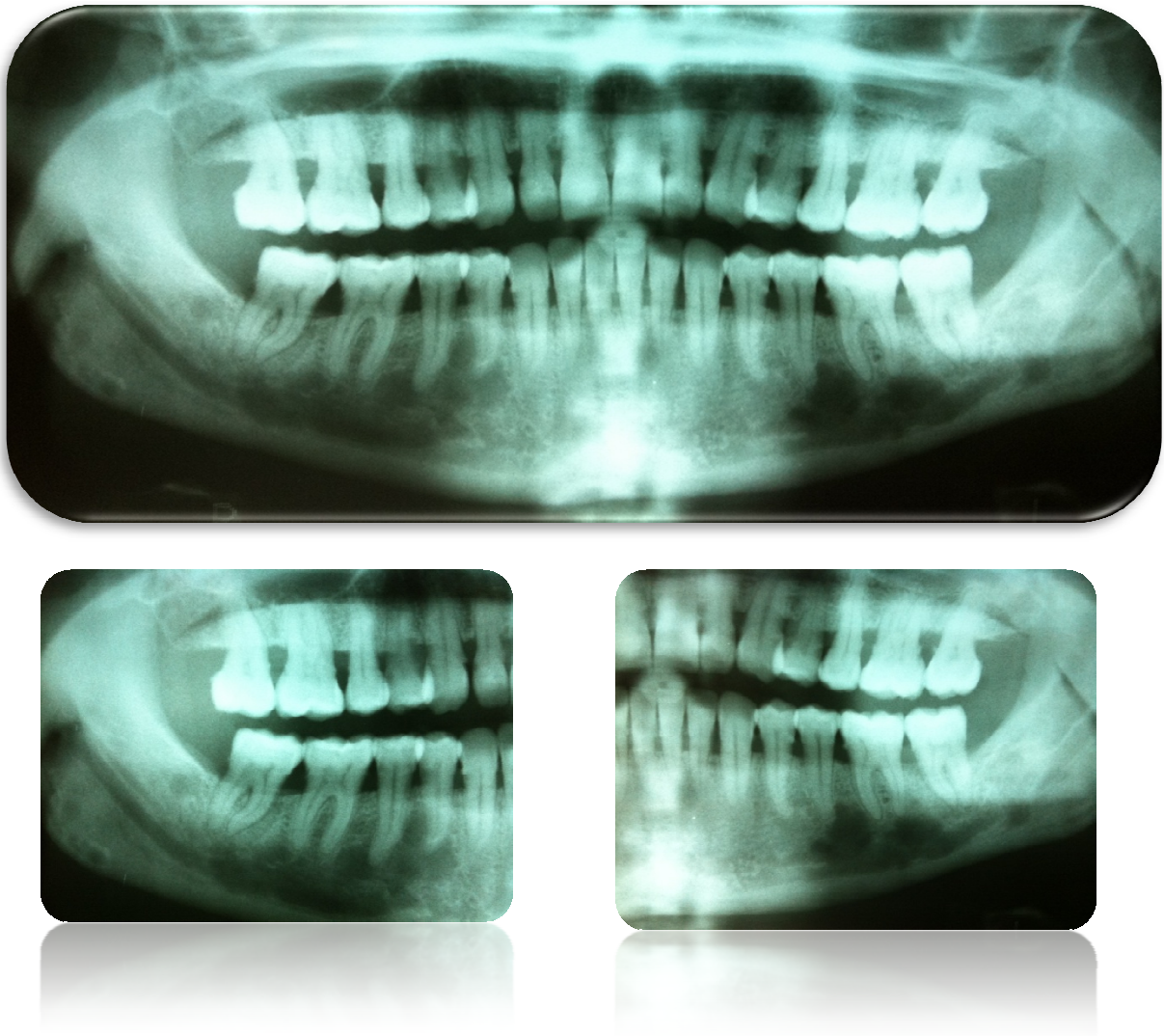


Figura II. 1. Ortopantomografía y detalles, de lesiones osteolíticas en pacientes con mieloma múltiple.

RMN.

Es un técnica no invasiva que

- Da idea de la infiltración medula ósea: patrón focal, difuso, heterogéneo... (interés pronostico) (35).
- Permite el estudio de lesiones óseas y de tejidos blandos desde las lesiones óseas (35).
- Permite detectar lesiones asintomáticas no sospechadas (35).

La RMN se ha mostrado útil en la valoración inicial y seguimiento del MM, representando en la actualidad una técnica necesaria en el manejo clínico de los pacientes con dicha enfermedad (46). Es obligado por lo tanto, realizar una RMN de columna y pelvis en los plasmocitomas. Esta bastante indicada en MM no secretores para la valoración inicial y de respuesta al tratamiento (35).

Se debe considerar su realización en algunos MM sintomáticos pues (35):

- Permite detectar lesiones focales no sospechadas y plasmocitomas en columna y pelvis.
- El patrón de infiltración difuso o la presencia de múltiples afectaciones focales tienen significado pronóstico adverso.
- Facilita un mejor estudio de áreas dolorosas del esqueleto.
- Permite el estudio de masas de tejidos blandos desde lesiones óseas.
- En sospechas de compresión medular se utiliza para valorar el nivel y extensión de la compresión del cordón o raíz nerviosa, tamaño de la masa tumoral y el grado de afectación del espacio epidural.
- Permite definir la etiología de nuevos colapsos vertebrales dolorosos. En ciertas poblaciones como mujeres blancas de edad avanzada las fracturas vertebrales como resultado de la osteoporosis son comunes y estas no se deben utilizar como criterio de MM sintomático. La RMN nos ayuda a definir la etiología de los colapsos vertebrales, aunque en ocasiones es necesaria una biopsia vertebral con control de imagen para el diagnóstico.

PET.

La utilidad del PET / TAC con FDG (fluorurodesoxiglucosa) en esta patología radica en que facilita la evaluación de la actividad metabólica de las lesiones óseas, las manifestaciones extraóseas de enfermedad y la cuantificación de la actividad metabólica de la médula ósea, en un lapso de tiempo razonable, en un único procedimiento y evaluando todo el esqueleto (47).

Después del tratamiento el FDG PET-TAC es útil para el seguimiento de la enfermedad, ya que demuestra una respuesta inmediata tras un tratamiento efectivo, comparado con otros métodos. Un descenso de la captación de FDG representa la disminución de la actividad tumoral en médula ósea demostrando un tratamiento exitoso. La presencia de actividad residual de FDG posterior a la quimioterapia de inducción, presagia un mal pronóstico, y deben ser considerados eventuales cambios en el tratamiento. Por estas razones el PET-TAC, es considerado la herramienta de elección en el seguimiento de la enfermedad después del tratamiento (47).

Se debe valorar su realización en pacientes con LDH elevada, sospecha de enfermedad rápidamente recurrente y sospecha de plasmocitoma extramedular (35).

II. A. 4. CLÍNICA DE LOS MIELOMAS.

El cuadro clínico característico del MM consiste en dolores óseos, anemia, infecciones de repetición, hipercalcemia, insuficiencia renal y plasmocitomas extramedulares. La palidez es el signo más frecuente en el examen físico.

El dolor óseo, que constituye la manifestación inicial entre el 70 y 80% de los casos (48-50), es de características mecánicas y generalmente se localiza en columna vertebral y parrilla costal. Los huesos más afectados son las vértebras, el cráneo, la caja torácica, la pelvis y la región proximal del fémur y el húmero. Dicho dolor es provocado por los movimientos, y generalmente no se presenta de noche mientras el paciente duerme. Esto es un dato que puede ayudar al diagnóstico diferencial con una metástasis ósea (51).

Se observan con gran frecuencia, en el 80% de los casos, alteraciones radiológicas en forma de osteoporosis, osteólisis y/o fracturas patológicas (50). Es característico que las lesiones óseas radiológicas sean puramente osteolíticas, con reacción esclerótica circundante escasa o nula, dando el aspecto de lesiones “en sacabocado”. Las lesiones osteoscleróticas se observan sólo en el 1% de los casos (52). La estatura del paciente puede reducirse en varios centímetros como consecuencia de aplastamiento de las vértebras (51).

Una tercera parte de los pacientes presentan anemia normocítica y normocroma (51), cuyo origen es multifactorial (infiltración medular e insuficiencia renal en el caso de componentes monoclonales de gran cuantía), mientras que otras citopenias son infrecuentes (52). Al momento del diagnóstico, el 98 % de los casos tiene una paraproteína sérica o urinaria (51).

La EF de proteínas muestra un pico monoclonal en 80 % de los pacientes, hipogammaglobulinemia en aproximadamente 10 % y es de apariencia normal en el resto. Los

estudios en orina evidencian una paraproteína en 75 % de los pacientes. Hasta un 14% de los pacientes pueden presentar macrocitosis asociada a déficit de vitamina B12 (52). La fiebre debida al propio mieloma es excepcional (1% de los casos) (53). Pueden presentar además manifestaciones hemorrágicas.

Los pacientes con MM tienen una mayor susceptibilidad a padecer infecciones debido a una inmunodeficiencia asociada, producida principalmente por una disminución en la síntesis de inmunoglobulinas policlonales. Las infecciones representan la primera causa de mortalidad del MM, con una incidencia de 0,8-2,2 episodios por paciente y año, entre 7 y 15 veces por encima de la observada en pacientes hospitalizados por otros motivos. El tipo de complicaciones infecciosas es generalmente bacteriano: el agente causal más frecuente de las infecciones pulmonares suele ser el neumococo, mientras que los bacilos Gram negativos lo son de las urinarias (54).

En el momento del diagnóstico, el 30% de los pacientes presentan hipercalcemia, pero sólo en un 13% la cifra de calcio sérico es superior a 11 mg/dL, requiriendo tratamiento urgente (48). Aproximadamente un 20% de los enfermos presentan insuficiencia renal al diagnóstico, con una cifra de creatinina superior a 2 mg/dL, y hasta un 10% de los pacientes presentan una insuficiencia renal lo suficientemente grave como para requerir tratamiento sustitutivo con diálisis. Las principales causas de insuficiencia renal son la hipercalcemia y el llamado "riñón del mieloma". La base anatomopatológica del "riñón del mieloma" consiste en el depósito de cilindros formados por cadenas ligeras en los túbulos distales y colectores, situación que desemboca en insuficiencia renal, a menudo favorecida por un factor desencadenante como deshidratación, hipercalcemia o uso de diuréticos de asa. Otras posibles pero infrecuentes causas de insuficiencia renal son la amiloidosis asociada y la enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Cuando la insuficiencia renal es moderada

(creatinina <4 mg/dL), es reversible en la mitad de los casos. Por el contrario, cuando la cifra de creatinina es >4 mg/dL, la función renal se normaliza únicamente en el 10% de los casos. Así, los factores que predicen la reversibilidad de la insuficiencia renal son creatinina <4 mg/dL, calcio sérico $\geq 11,5$ mg/dL y proteinuria <1 g/24h (55).

La incidencia de plasmocitomas extramedulares se ha evaluado en algunos estudios. La incidencia de enfermedad extramedular definida tanto por masas en tejidos blandos originados a partir del hueso como por metástasis en pacientes recién diagnosticados, oscila entre el 7 y el 18%. En un estudio concretamente, el 20% de los pacientes con compromiso extramedular tuvieron plasmocitomas en más de una localización (56). Se consideran factores de riesgo para el desarrollo de plasmocitomas, la presencia de isotipo lambda de cadenas ligera y el mieloma exclusivamente secretor de cadenas ligeras (56-59). Pueden aparecer en cualquier localización, siendo su manifestación más grave la compresión de la médula espinal debida a plasmocitomas paravertebrales. Esta situación requiere un tratamiento urgente para evitar que se establezca una paraparesia o paraplejia que puede ser irreversible. El 20% de los pacientes presentan hepatomegalia y menos del 5% esplenomegalia. Alrededor del 5% de los pacientes con MM tienen amiloidosis asociada, que puede manifestarse en forma de síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome del túnel carpiano, neuropatía periférica o hipotensión ortostática (50).

En la tabla II.7 se resumen las principales manifestaciones clínicas de MM.

SIGNO CLÍNICO	CAUSA SUBYACENTE	MECANISMO PATÓGENO
Hipercalcemia, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, lesiones óseas osteolíticas, dolor óseo.	Dstrucción del esqueleto	Expansión tumoral, producción de OAF por las células tumorales.
Insuficiencia renal	Proteinuria de cadenas ligeras, hipercalcemia, nefropatía por uratos, glomerulopatía por amiloide (rara) Pielonefritis.	Efectos tóxicos de productos tumorales; cadenas ligeras, OAF, productos de degradación del ADN. Hipogamaglobulinemia gamma.
Anemia	Mieloptisis, menor producción y mayor destrucción.	Expansión tumoral, producción de factores inhibitorios y autoanticuerpos por células tumorales.
Infección	Hipoglobulinemia gamma, menor migración de neutrófilos	Menor producción por supresión inducida por tumor, mayor catabólica de Ig G
Síntomas neurológicos	Hiperviscosidad, crioglobulinas, depósito de amiloide. Hipercalcemia, compresión medular.	Productos de tumor, propiedades del componente M., cadenas ligeras, OAF
Hemorragia	Interferencia con factores de coagulación, lesión del endotelio por amiloide, disfunción plaquetaria.	Productos de tumor, anticuerpos contra factores de la coagulación.
Lesiones “en masa”		Expansión tumoral

Tabla II.7. Patogenia y manifestaciones clínicas del MM (35).

II.A. 5. TRATAMIENTO DE LOS MIELOMAS.

El tratamiento de los pacientes con tumores malignos está cambiando mucho, debido a los continuos avances de la investigación básica y clínica del cáncer (60). El objetivo último de la terapéutica anticancerosa es la eliminación completa de toda célula cancerosa, mediante métodos quirúrgicos, radioterápicos y farmacológicos. Si esta extirpación completa es posible, se habla de curación o tratamiento radical, pero si la neoplasia no está localizada, existen metástasis o no es posible la erradicación por motivos diversos, el objetivo de la terapéutica es paliativo: reducir el tamaño del tumor y/o el número de células, aliviar los síntomas y prolongar la SRV con una calidad de vida aceptable (61). Cuando hay posibilidad de curarlo, el cáncer puede tratarse, pese a la certidumbre de los efectos tóxicos graves y muchas veces letales. Sin embargo, cuando el objetivo clínico es el control de los síntomas y signos (tratamiento paliativo), la atención para la disminución de la toxicidad de los tratamientos potencialmente tóxicos, se convierte en una meta primordial (60).

El primer gran avance en el tratamiento del MM se produjo en la década de los 60 con la introducción de melfalán, un agente alcalino cuya principal reacción adversa es la mielotoxicidad, principalmente plaquetaria (62). La terapia estándar durante muchos años fue la combinación de este agente alquilante con prednisona (39). Esta combinación aumentó la mediana de la SRV desde menos de 1 año hasta aproximadamente 3 años. Sin embargo, no se produjo un nuevo avance hasta la década de los 80 cuando se introdujo la QT en altas dosis combinada con el Auto-TPH (63, 64).

El siguiente gran avance en el tratamiento del MM fue en 2003, cuando la U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó el bortezomib, el primero de una nueva generación de terapias que inhiben la actividad de los proteosomas, permitiendo así la muerte celular en las

células del mieloma. Actualmente, se está comprobando su eficacia en el tratamiento de otras neoplasias hematológicas (20, 65).

Desde entonces, la FDA ha aprobado diversas terapias dirigidas no sólo a las células cancerosas sino también al micro-entorno de la médula ósea para el tratamiento del mieloma múltiple. Entre otros fármacos aprobados más tarde para el tratamiento del mieloma múltiple se incluyen talidomida y lenalidomida, que son fármacos inmunomoduladores con efectos antiangiogénicos (66); También se investigó la doxorubicina encapsulada en liposomas, que es un fármaco antineoplásico de amplio espectro que ejerce su efecto citotóxico al actuar en la replicación, la transcripción y la fragmentación del ADN. Además, doxorubicina también ejerce un efecto citotóxico mediante estrés oxidativo que conduce a apoptosis celular (67). Aunque estos fármacos son efectivos de manera individual, se ha demostrado que son mucho más efectivos cuando se utilizan en combinación, por ejemplo Talidomida en combinación con Dexametasona (66).

En los últimos años se han introducido nuevas y esperanzadoras estrategias terapéuticas basadas en el conocimiento y valoración del microambiente y el valor del mismo en la patogenia de la enfermedad. La utilización de la célula transformada y su entorno como diana terapéutica ha abierto el camino a nuevas estrategias muy prometedoras (68).

Actualmente se cree que el mieloma múltiple se desarrolla a lo largo de muchos años y generalmente se trata sólo cuando un paciente se vuelve sintomático. El estándar de la práctica médica actual es, en pacientes menores de 65 años o que por sus características, sean candidatos a TPH, la poliquimioterapia, 2-3 meses de terapia de inducción que incluye fármacos nuevos tales como bortezomib, lenalidomida y dexametasona (69) o esquemas que incluyen además otros fármacos como vincristina (V), adriamicina (A), ciclofosfamida (C) o

BCNU (B) (VAD, VBMCP, VCMP, VBAD, VBAP) (66). Diversos estudios demuestran que la terapia de inducción con estos fármacos beneficia a los pacientes con MM antes de someterse a un TPH lo cual es muy importante, debido a que es necesario controlar la enfermedad inicial antes de recolectar las células madre del paciente para el trasplante y además mejoran las tasas de respuesta no solo antes sino también después de TPH (69-71).

Después de la terapia de inducción, se recolectan las células madre del paciente y se conservan en un banco, y se administran altas dosis de quimioterapia con melfalán por vía intravenosa durante 1-2 días para destruir las células resistentes (66). Las altas dosis de quimioterapia erradican las células del mieloma, pero durante el proceso también se acaba con el sistema hematopoyético normal y el sistema inmunitario. Entonces, para reponer estos sistemas, se emplean las células madre hematopoyéticas que se recolectaron del paciente (72).

El régimen de tratamiento administrado depende de la elegibilidad del paciente para un trasplante de células madre. La mayoría de los pacientes que son elegibles finalmente se someten a un trasplante autólogo de células madre, como parte de su régimen de tratamiento inicial o después de la recidiva de la enfermedad (73).

En el caso de pacientes no candidatos a TPH, el tratamiento será puramente farmacológico, con fines paliativos y para aumentar la calidad de vida de estos pacientes.

II.A. 5. 1. FARMACOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL MM

Para el tratamiento del mieloma múltiple se utilizan diferentes tipos de medicamentos:

II.A.5.1.1. QUIMIOTERAPIA TRADICIONAL.

La QT antineoplásica es el tratamiento oncológico más ampliamente utilizado a nivel mundial. El uso de agentes quimioterápicos para tratamiento del cáncer, se realiza desde que en 1943, se observó la leucopenia aparecida en el personal militar que había estado expuesto al gas mostaza, después de un accidente en el puerto de Bari (Italia) (74).

La QT antineoplásica consiste en el uso de fármacos, denominados citostáticos, capaces de afectar a la célula tumoral, evitando la proliferación y/o aniquilándola, aprovechando la mayor velocidad del ciclo de este tipo de células. La problemática de este tratamiento, es la falta de selectividad de la mayoría de fármacos hacia las células neoplásicas, ya que, también afectan a las células sanas que tienen un ciclo de reproducción muy acelerado como son la MO, los folículos pilosos y el epitelio del aparato digestivo, provocando en éstas, la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos y de la división mitótica (9).

El uso de fármacos aislados (monoquimioterapia) se mostró ineficaz en la inducción de respuestas completas o parciales significativas por ello la tendencia actual es la poliquimioterapia cuyos objetivos son afectar poblaciones celulares en diferentes fases del ciclo celular, utilizando la acción sinérgica de los fármacos, disminuyendo el desarrollo de resistencia a los mismos y promoviendo una mayor respuesta por dosis administrada (75).

Los más empleados son: melfalán, vincristina, ciclofosfamida, carmustina y doxorubicina. Las combinaciones de estos medicamentos suelen ser más eficaces que un solo

medicamento, incluso más si se combinan con otros como los corticosteroides o los agentes inmunomoduladores (21).

II.A.5.1.2. CORTICOSTEROIDES.

Éstos son una parte importante del tratamiento del mieloma múltiple, y pueden ser utilizados solos o combinados con otros medicamentos. Ayudan a reducir las náuseas y los vómitos que otra quimioterapia pueda causar. Los corticosteroides causan efectos secundarios como hiperglucemia, aumento de apetito y trastornos del sueño. Cuando se emplean por mucho tiempo suprimen el sistema inmunológico, lo que aumenta el riesgo de infecciones. La mayoría de estos efectos secundarios desaparecen una vez se suspende el medicamento. Los más empleados son la dexametasona y la prednisona (21).

El melfalán, que se utilizó primero como tratamiento para el mieloma múltiple en 1958, demostró posteriormente ser efectivo en combinación con altas dosis de prednisona intermitente en pacientes con mieloma refractario a los agentes de alquilantes en 1967. En 1969, un estudio de 183 pacientes no tratados previamente con un agente alquilante produjo una tasa de respuesta del 70% de los pacientes evaluables con melfalán (M) más prednisona (P) intermitente frente al 35% que solo recibieron melfalán intermitente o melfalán diario 19%. La prednisona por lo tanto potencia la eficacia del melfalán. La mediana de SRV en este estudio varió desde 11 hasta 35 meses con una mediana de aproximadamente 24 meses en el grupo M/P intermitente. Estos estudios sentaron las bases para el uso de M/P como un tratamiento de primera línea para el MM (42).

II.A.5.1.3. AGENTES INMUNOMODULADORES.

Los más empleados en el tratamiento del MM son la talidomida y la lenalidomida.

La talidomida es un fármaco que se comercializó en los años 50 para el tratamiento sintomático de las náuseas y los vómitos durante el embarazo, y en la década de los 60 fue retirado del mercado porque se demostró su poder teratógeno, aunque posteriormente, en 1998, la FDA aprobó su comercialización para el tratamiento de algunas patologías y, finalmente, en 2006, para el tratamiento del MM en combinación con dexametasona (76). La Talidomida es el fármaco más estudiado y desarrollado de este grupo; además de su discutido papel antiangiogénico, se han descrito otros mecanismos de acción de la misma, como la degradación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), el estímulo de los linfocitos T8, el aumento de secreción de Interferon gamma e Interleukina 2 (68). Su mecanismo de acción en el mieloma todavía no ha sido totalmente esclarecido y se encuentra en investigación, pero se sabe, como se ha mencionado que posee propiedades antiangiogénicas e inmunomoduladoras, además de una acción directa sobre el crecimiento de las células mielomatosas (66). Sus efectos secundarios incluyen somnolencia, cansancio, estreñimiento y neuropatía, pudiendo ser ésta última grave y persistir aun habiendo suspendido el tratamiento (21). La neuropatía periférica es uno de los principales efectos que limitan el tratamiento y que afecta al 50% a 80% de los pacientes, sin embargo, la gravedad y reversibilidad de los síntomas están relacionadas con la dosis y duración de la administración. En el caso de la neuropatía de grado 2, la reducción de la dosis o la suspensión de la terapia con frecuencia se traduce en mejoría de los síntomas o resolución de los mismos (70). También se han reportado complicaciones tromboembólicas con la combinación de terapias que incluyeron doxorubicina, y que se eliminaron eficazmente con anticoagulación terapéutica con heparina de bajo peso molecular (70).

Existe optimismo ante su eficacia, tanto en la enfermedad refractaria (situación en la que se empezó a utilizar), como en la terapia inicial. Se trabaja intensamente buscando la dosis ideal, el papel de las asociaciones bien sea con corticoides, bien con citostáticos o ambas y a la vez que se conoce su eficacia se va apreciando su toxicidad bien sea neurológica, vascular y cutánea fundamentalmente (68).

Una sinergia notable entre la talidomida y dexametasona ha llevado a la evaluación de esta combinación para la inducción de la respuesta antes y durante la terapia de mantenimiento después del autotrasplante, queda aún mucho por aprender sobre la dosificación de talidomida y la programación en diferentes escenarios clínicos y los supuestos mecanismos de sus efectos antimieloma (70).

Actualmente, está indicada para el tratamiento de primera línea del MM en combinación con otros fármacos como melfalán y prednisona o dexametasona, en pacientes con MM no tratado de edad igual o superior a 65 años o no apto para recibir quimioterapia a dosis altas (76).

La lenalidomida (Revlimid®) es un nuevo medicamento, similar a la talidomida, que funciona muy bien contra el MM. (21) Dada que su eficacia ha sido probada tras diversos estudios comparativos en casos de MM (77, 78) se ha autorizado su empleo para el tratamiento de dicha patología en combinación con dexametasona. Sus efectos secundarios más comunes son la trombocitopenia y la leucopenia (21), y exhibe sólo ocasionalmente efectos secundarios neurotóxicos (70). A diferencia de la talidomida, produce mielosupresión que, por la reserva de médula ósea comprometida por extensa exposición al fármaco citotóxico previo, puede no ser completamente reversible. En un ensayo de fase 3 para el mieloma avanzado que comparó diferentes programas de administración se observó mayores

tasas de respuesta con el esquema de dosis más prolongada. Se han iniciado ensayos para evaluar lenalidomida solo y en combinación con dexametasona para la inducción y mantenimiento de la respuesta en el contexto de autotrasplantes (70).

Otro fármaco a tener en cuenta es la Pomalidomida (un derivado de la talidomida aprobado recientemente por la FDA) que actúa como antiangiogénico y también como inmunomodulador, ya que actualmente se ha demostrado su eficacia en combinación con la Dexametasona en el tratamiento del MM refractario (79).

II.A.5.1.A.4 INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS: BORTEZOMIB.

Los proteosomas juegan un papel cada día más conocido en el recambio protéico de las células, actúan sobre el metabolismo y degradación protéico, su inhibición podría ser incompatible con la vida celular. Existen diversos inhibidores selectivos de los proteosomas, siendo el objetivo de los investigadores alcanzar la destrucción de la célula enferma sin alterar metabólicamente las sanas (68).

Éstos funcionan al evitar que los complejos enzimáticos (proteosomas) en las células eliminen las proteínas que son importantes para mantener el control de la división celular. Actúan más sobre células tumorales que sobre células normales (65). Se administran en pacientes con mieloma múltiple que han sido previamente tratados con diferentes esquemas y aún así, presentan progresión de la enfermedad (20).

El inhibidor del proteasoma Bortezomib representa una nueva clase de agentes con notable actividad en el mieloma refractario a múltiples líneas de regímenes standar de dosis altas (incluyendo talidomida). Ensayos de Bortezomib en combinación con melfalán y doxorubicina están actualmente en curso (70). Una combinación de Bortezomib más

talidomida para recaída postrasplante ha puesto de manifiesto una notable efectividad sin agravar la neuropatía preexistente relacionada con talidomida (70).

Para iniciar el tratamiento con el bortezomib deben cumplirse una serie de criterios de inclusión, entre otros haber empleado dos o más líneas de tratamiento previo; tener más de 18 años; expectativa de vida > 6 meses, etc... (20).

Uno de los problemas de este fármaco es la gran cantidad de efectos adversos que presenta, tales como gastrointestinales (náuseas, diarrea, estreñimiento), hipotensión arterial, fiebre y neuropatía periférica, así como trombocitopenia (20, 65).

II.A.5.1.5. INMUNOTERAPIA

El interferón es el primer tratamiento de base biológica para MM. Un meta análisis de ensayos aleatorios reveló que los pacientes que recibieron interferón como terapia de mantenimiento, se había mejorado ligeramente en comparación con los pacientes que no reciben terapia de mantenimiento (70).

II.A.5.1.6. OTROS

Otros fármacos como los inhibidores de la tirosinquinasa (Glivec) pueden ser eficaces en las células mielomatosas que expresan C-Kit que constituyen aproximadamente el 20%. También hay fármacos proapoptóticos aunque aún están en una fase muy inicial de investigación (68).

Una vez que el clínico ha clasificado a un paciente con MM y decide tratarlo se tiene que hacer dos preguntas, ¿Cuál es el riesgo del paciente? Y ¿Es el paciente candidato a trasplante de autólogo de progenitores hematopoyéticos? Y, una vez contestadas esas dos preguntas el hematólogo puede decidir qué protocolo de QT administrará en el paciente con

MM, y generalmente se aplican entre 4 y 6 ciclos de QT en la primera fase también llamada de inducción (40).

II.A.5.2. ELECCIÓN DE LA COMBINACIÓN FARMACOLÓGICA

Como se ha mencionado, podemos clasificar a los enfermos con MM en:

- Candidatos a trasplante autólogo de médula ósea (auto-TPH).
- No candidatos por edad, fallo renal, mal estado general, etc.

II.A.5.2.1 PACIENTES CANDIDATOS A TPH

La administración de dosis altas de QT seguidas de auto-TPH, mejora las tasas de respuesta y aumentan la SRV, con cada vez menor morbi-mortalidad, pero no consiguen la curación. El índice de respuestas en este grupo está entre 75-90%, con remisiones completas de 20-40% (68). Esta actitud terapéutica se ha convertido en el momento actual en la pauta de elección de pacientes de 65 años o menos, como así se ha demostrado en estudios comparados con quimioterapia convencional. (40, 63, 68, 69, 80)

En términos generales se utilizan cuatro aspectos que condicionan la decisión: 1º edad del paciente (cronológica y fisiológica), 2º afecciones o comorbilidades, 3º disponibilidad de fármacos y trasplante, y 4º elección del tipo de tratamiento por parte del paciente (73). De esta manera, los candidatos ideales son aquellos menores a 60 años, sin comorbilidades ni padecimientos agregados (lo que implica integridad funcional cardíaca, pulmonar, renal, y hepática) (35), tratados en centros hospitalarios con arsenal de medicamentos amplio y programa de trasplante experimentado, y decididos a enfrentar las dificultades, molestias y riesgos del auto-TPH (73).

En la práctica médica cotidiana, el paciente y las condiciones ideales para trasplantar no son frecuentes, por lo que la decisión del clínico tiene que ponderar los riesgos frente a los beneficios de una manera precisa. El auto-TPH no tiene potencial curativo. Su empleo incrementa la sobrevida global 12 a 18 meses en los pacientes que lo reciben (35).

El tratamiento está indicado también en pacientes con enfermedad refractaria al tratamiento de inducción, pues incluso en este subgrupo mejora la respuesta.

Con los nuevos agentes (Talidomida, Bortezomib y Lenalidomida) se ha conseguido una mejoría en la respuesta tras el tratamiento de inducción y se plantea la duda de si el trasplante se debe realizar en primera línea o esperar a la recaída. Estudios comparativos no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las dos estrategias referidas, ya que la evidencia acumulada hasta ahora encuentra tan eficaz, en términos de SRV global, realizar el auto-TPH después de 2-4 ciclos de citorreducción (tratamiento de primera línea) como cuando el enfermo experimente recaída y/o progresión. La diferencia estriba en la calidad de vida que se ofrece al sujeto afectado, es decir, en la sobrevida libre de progresión que no es igual ante las dos estrategias de trasplante, precoz o tardía (73) En los diferentes estudios aunque la supervivencia global es semejante cuando se hace el trasplante en la recaída, la supervivencia libre de evento es más larga con el trasplante precoz. Por lo tanto, se aconseja hacerlo de forma precoz, para que los pacientes permanezcan más tiempo sin síntomas (35).

El tratamiento citorreductor inicial en pacientes afectados por MM que son candidatos a TPH tiene que considerar la preservación funcional medular con la finalidad de conseguir, ulteriormente, una movilización y colección adecuadas, en cantidad y calidad, de células madre que permitan el trasplante (73).

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN:

El objetivo del tratamiento de inducción es:

- Maximizar el grado y duración de las respuestas.
- Disminuir rápidamente las complicaciones: hipercalcemia, enfermedad renal, anemia.
- Mejorar los síntomas de los pacientes.
- Pero debe permitir la movilización y realizar posteriormente un auto-TPH.

Actualmente los regímenes de inducción en la práctica habitual están basados en Bortezomib y la combinación de Bortezomid (Velcade)/Dexametasona se puede considerar el estándar de inducción y punto de partida de futuras combinaciones (35).

Actualmente, se plantean las siguientes opciones (40):

- Bortezomib/dexametasona
- Bortezomib/doxorubicina/dexametasona
- Bortezomib/lenalidomida/dexametasona
- Bortezomib/talidomida/dexametasona
- Dexametasona
- Doxorubicina liposomal/vincristina/dexametasona
- Lenalidomida/dexametasona
- Talidomida/dexametasona
- Lenalidomida/dexametasona/claritromicina

Como se ve, se han ido ensayando combinaciones de los nuevos agentes (Bortezomib, Lenalidomida y Talidomida) con Dexametasona (dos drogas), con Ciclofosfamida o Adriamicina (tres drogas) o incluso combinaciones de 4 drogas (35).

En cuanto a las recomendaciones generales del tratamiento de inducción el IMWG recomienda usar uno de los regímenes con fármacos que incluyan Bortezomib en la inducción previa al trasplante como son: Velcade-Talidomida-Dexametasona (VTD); Velcade-Dexametasona (VD) y Velcade-Adriamicina-Dexametasona (PAD), pues además pueden mejorar el mal pronóstico de algunas alteraciones citogenéticas (81).

En pacientes con insuficiencia renal se puede usar de forma segura el Velcade y la Talidomida, mientras que en caso de usar lenalidomida se debe descender la dosis de forma adecuada y monitorizar de forma frecuente el recuento sanguíneo. También es recomendable un régimen basado en Bortezomib en pacientes con alto riesgo de enfermedad tromboembólica (35).

Por otra parte, en pacientes con neuropatía en el momento del diagnóstico se debe evitar el Bortezomib o la Talidomida y utilizar regímenes con Lenalidomida como Lenalidomida con bajas dosis de Dexametasona (RD). En caso de utilizar Lenalidomida en la inducción se debe realizar la movilización de progenitores de forma precoz tras 4 o 6 ciclos de inducción (35).

Actualmente se ha demostrado superioridad de la combinación VTD (Bortezomib, Talidomida, Dexametasona) a VD y a TD en tres estudios fase III con mejoría en el número de respuestas y en la supervivencia libre de progresión (SLP), incluso en presencia de citogenética de alto riesgo. También parecen muy prometedoras las combinaciones de Bortezomib y Dexametasona con Ciclofosfamida, o con Doxorrubicina o con Lenalidomida, pero están pendientes los resultados de estudios fase III (35).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Recientemente, un consenso sobre el MM, ha definido la terapia de mantenimiento como cualquier tratamiento administrado después de la finalización del tratamiento de primera línea en pacientes cuya enfermedad es sensible y/o progresiva o no en ese momento, con el objetivo de prolongar la supervivencia (69).

Sin encontrar aún su papel y su verdadera situación, el tratamiento de mantenimiento post-trasplante en el MM (bien sea con Interferon y/o dosis bajas de Prednisona, e incluso bifosfonatos (68), aunque controvertido, va adquiriendo una mayor importancia, ya que su objetivo es preservar el estado alcanzado en los enfermos que presentan una buena respuesta al tratamiento de inducción o TPH. Para que su implementación sea eficaz, deben definirse las situaciones objetivas en las que se debe iniciar, ya que no está perfectamente claro si se debe instaurar en todos los pacientes o únicamente en los de alto riesgo (39).

Hasta el momento actual no se ha publicado ningún estudio que evalúe la eficacia del mantenimiento frente a la consolidación en mieloma. No existe tampoco una recomendación estándar de mantenimiento y la decisión de realizar algún tipo de mantenimiento en pacientes concretos debe ser tomada tras evaluar riesgos y beneficios cuidadosamente (35).

Entre los fármacos que se barajan para el tratamiento de mantenimiento encontramos el interferón alfa, corticoides, talidomida, lenalidomida y bortezomib, sin que existan para ninguno de ellos, recomendaciones específicas de uso ni evidencias considerables de su beneficio, por lo que se precisan más estudios sobre el tema (35, 39).

II.A.5.1.B.2 PACIENTES NO CANDIDATOS AL TRASPLANTE

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

En pacientes no candidatos a trasplante se barajarán las siguientes opciones (40):

- Dexametasona
- Lenalidomida / Dosis bajas de dexametasona
- Doxorubicina liposomal/vincristina/dexametasona
- Melfalán/Prednisona
- Melfalán/Prednisona/Bortezomib
- Melfalán/Prednisona/Talidomida
- Talidomida/dexametasona
- Vincristina/doxorubicina/dexametasona
- Terapia de mantenimiento
- Interferón, lenalidomida, talidomida, prednisona y bortezomib.

La mediana de edad de los pacientes con MM al diagnóstico es, aproximadamente, de 70 años presentando un 27% de ellos edades comprendidas entre 65 y 75 años y un 37% mayores de 75 años, por lo que el objetivo del tratamiento en los pacientes no candidatos al trasplante, será alcanzar una máxima respuesta con una minimización de la toxicidad, lo que conlleva la incorporación de los nuevos agentes anti-mieloma (35).

El esquema clásico melfalán-prednisona (MP) constituye el tratamiento estándar, con unas tasas de respuesta en torno al 50%, y una media de SRV de 3 años. A 5 años, apenas si un 25% de los pacientes siguen vivos. Pautas más agresivas de quimioterapia aumentan el número de respuestas a un 60-70%, pero no logran beneficios en la SRV global (35, 68).

Como es sabido, MP logra menos del 5% de remisión completa con tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) de 21,1 meses y de supervivencia global (SG) de 34 meses (35).

Por otra parte al igual que en los pacientes candidatos a TPH, alcanzar una mayor profundidad en la respuesta se traduce en una mayor SLP y SG (82).

Numerosos estudios randomizados han demostrado que la incorporación de los nuevos agentes conlleva una mejoría notable en la supervivencia de estos pacientes con respecto a esquemas clásicos (siempre comparados con MP) (35).

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Actualmente, ninguno de los nuevos agentes está aprobado en esta indicación aunque ya existe evidencia científica del beneficio de la instauración de dicho tratamiento.

El tratamiento de mantenimiento en esta población con los nuevos agentes incrementa las tasas de respuesta y la SLP redundando en una evidente mejoría de la calidad de vida. El beneficio en términos de SG se ha demostrado con Talidomida y con Lenalidomida y Velcade con ciertas limitaciones. La duración del tratamiento de mantenimiento no está bien definida, recientemente, el IMWG ha publicado unas recomendaciones a este respecto en cuanto a su beneficio y limitaciones en la práctica clínica (35, 83).

II.A.5.3. RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL MM.

La radioterapia es un método que utiliza radiaciones ionizantes, las cuales producen efectos químicos como la hidrólisis del agua intracelular y físicos como la rotura de las cadenas de ADN. La muerte celular puede ocurrir, por tanto, por variados mecanismos (75).

La respuesta de los tejidos a la irradiación depende de diversos factores, tales como la sensibilidad del tumor a las radiaciones, su localización y oxigenación y el tiempo total de su administración. Para que el efecto biológico afecte a un mayor número de células neoplásicas y que sea respetada la tolerancia de los tejidos normales, la dosis total de radiación administrada suele ser fraccionada en dosis diarias iguales (75).

Se puede utilizar como tratamiento precirugía, postcirugía o bien con fines paliativos, usándose a veces distintos tipos de radioterapia en un mismo paciente de una forma secuencial (9).

Sin embargo, su mayor inconveniente es el hecho de que su acción recae tanto sobre las células enfermas como en las sanas. Por ello, durante el tratamiento pueden ocurrir reacciones por toxicidad tisular directa y consecuentemente se producen alteraciones en los tejidos. Hay una relación proporcional directa del grado de las lesiones en los tejidos con la dosis total, el campo de irradiación, el tipo de fuente empleada, el fraccionamiento de la dosis total, la radiosensibilidad celular, la localización y la oxigenación tumoral (75).

En el mieloma múltiple, la radioterapia juega un papel polivalente, de acondicionamiento bien para el trasplante o bien paliativo: antiálgico, descompresivo, de consolidación y control antitumoral (84).

II.A.5.4. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH).

El TPH es un procedimiento terapéutico introducido en la práctica clínica en las décadas de 1950-1960. Inicialmente, era un procedimiento realizado como último recurso en pacientes terminalmente enfermos. A partir de 1968, en relación al éxito de los trasplantes HLA idénticos en niños con inmunodeficiencia congénita, la técnica se ha establecido como un estándar para ciertas enfermedades hematológicas (85).

Para regenerar la MO, se administran PH capaces de reconstituir una MO sana (80). El TPH, consiste en la infusión de precursores hematopoyéticos a un receptor que ha sido previamente acondicionado para recibir el injerto y constituye una terapéutica útil, en ocasiones única, para una gran variedad de enfermedades hematológicas y no hematológicas (86).

El objetivo primordial, para cualquier tipo de TPH es el de sustituir el sistema hematopoyético enfermo, por uno funcional. Los PH son los encargados de dar origen al total de las células hematológicas y los histiocitos. Se puede sustituir o trasplantar tejido hematopoyético cuando este sea defectuoso, no exista o presente una enfermedad maligna que lo infiltre o que lo destruya directamente (87).

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

de aislamiento del enfermo, hacen del TPH uno de los más complejos dentro del campo de la trasplantología moderna (86).

La morbilidad y la mortalidad del TPH han disminuido en los últimos años, gracias a: los progresos en el conocimiento del sistema de histocompatibilidad para la selección más adecuada de la pareja donante-receptor; al empleo de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica; a la disposición y mejor empleo de un mayor número de medicamentos inmunosupresores; al uso más adecuado del soporte hemoterápico; a la incorporación de los factores de crecimiento hematopoyéticos (FCH) y al desarrollo de métodos y antibióticos más efectivos para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones infecciosas (88).

Las principales indicaciones del TPH son, por orden de frecuencia, los linfomas, el MM, las leucemias y los tumores sólidos (5).

Para el tratamiento del mieloma múltiple, el trasplante de progenitores hematopoyéticos de elección es el autólogo (64).

II.A.5.4.1. FUNDAMENTOS.

Todo TPH persigue uno o ambos de los dos objetivos siguientes (89):

- A) Sustituir la hematopoyesis del paciente, por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, por una normal, así como beneficiarse de la actividad antitumoral de la celularidad inmunocompetente del injerto.
- B) Permitir la administración de agentes antineoplásicos en dosis elevadas, evitando una mielodepresión prolongada o irreversible, mediante la administración de PH de rescate.

II.A.5.4.2.TIPOS DE TPH.

Los trasplantes de MO se pueden clasificar de diferentes formas:

a) Según el origen de los PH podemos hablar de:

- **Trasplante singénico:** la MO procede de un gemelo univitelino sano, por tanto, es idéntica desde el punto de vista genético e inmunológico, por lo que no existirán problemas inmunológicos ni rechazo ni enfermedad injerto contra huésped. Sin embargo, es un tipo de trasplante excepcional, ya que es muy poco frecuente que un paciente tenga un hermano gemelo univitelino y no obtendremos el efecto injerto contra tumor (86).
- **Trasplante alogénico:** en este caso, las células madre proceden de otro individuo, compatible, pero no idéntico. El trasplante alogénico fue posible gracias a la identificación y descripción del sistema HLA, el complejo mayor de histocompatibilidad (89).

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

- Hermanos HLA idénticos: cada persona hereda un haplotipo de cada uno de sus progenitores; por ello, la posibilidad teórica de disponer de un hermano HLA idéntico es del 25 %. Es el tipo de donante ideal. Actualmente la mayoría de los trasplantes alogénicos se hacen con este tipo de donante (86).

- Familiares parcialmente compatibles: para los pacientes que no cuentan con un familiar HLA idéntico, el trasplante haploidéntico de un familiar es una opción, y la ventaja más significativa de este trasplante es la mayor disponibilidad, por lo que un donante está disponible en el 90 % de las veces y la demora para el proceder puede reducirse. La mayor desventaja es el aumento del riesgo y severidad de la EICH aguda y crónica (86).

- Donantes haploidénticos: comparten un haplotipo del HLA con el paciente (85). Suponen un riesgo mucho mayor de EICH, por lo que se realizan con depleción de linfocitos T (89).

- Donantes no emparentados (DNE): obtenidos a partir de los diversos registros internacionales de donantes de MO. Tienen que ser idénticos en todos los locus del HLA y aún así, tienen mayor riesgo de complicaciones (89). A pesar de la cantidad de donantes disponibles en el registro internacional, es difícil encontrar uno para muchos pacientes, particularmente en las minorías étnicas y raciales (86)

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

Estas se obtienen cuando el paciente ha respondido al tratamiento de su enfermedad, y antes del tratamiento de acondicionamiento del trasplante. Es un tratamiento más sencillo que el trasplante alogénico, y el único posible cuando no existe donante compatible. El principal inconveniente del auto-TPH es que el riesgo de reaparición de la enfermedad es mayor (90).

Un auto-TPH posee varias ventajas respecto a un alo-TPH: no requiere de donante HLA compatible; carece de complicaciones de EICH; los periodos de convalecencia son más cortos, la reconstitución inmunológica es más rápida, hay menor toxicidad relacionada con el proceder, se puede realizar a pacientes de mayor edad (60 - 65 años), se necesita un número menor de células para la reconstrucción medular que en el trasplante alogénico y es una opción en pacientes que por diferentes causas no pueden recibir un trasplante alogénico (86).

Su principal desventaja es que posee tasas de recaída más elevadas, debido a la ausencia de reacción injerto contra tumor, que las células recolectadas pueden tener una calidad deficiente

y que existe el riesgo de contaminación con células tumorales, aunque es menor con el uso de sangre periférica (SP) (86).

b) Según la fuente de progenitores, es decir, el origen de las células madre, los trasplantes pueden clasificarse en trasplante de: MO, SP y SCU (91)

Existen tres formas para la obtención de PH:

1) la obtención clásica de PH, realizada por medio de la punción en huesos planos (MO).

Trasplante de médula ósea (TMO): Es la fuente original de las células progenitoras hematopoyéticas, y la única utilizada durante mucho tiempo, pero su utilización está disminuyendo progresivamente, al ser sustituida por la obtención de progenitores a partir de SP (89).

2) la obtención de PH periféricos, por medio de movilización con Taxol y recogida con máquinas de aféresis tras la aplicación de factores de estimulación de colonias de granulocitos (SP).

Trasplante de sangre periférica (TASPE): en condiciones normales, la cantidad de células madre en SP es muy baja, pero se pueden obtener grandes cantidades de estas células administrando, durante cuatro o cinco días, una inyección diaria de factores estimulantes de la hematopoyesis (G-CSF y GM-CSF). Una vez realizado esto, se recogen mediante aféresis, para obtener la fracción de células mononucleadas, en la que se encuentran las células CD34+, que son las utilizadas como referencia para el trasplante, recogándose entre 2 y 5 x 10⁶ células CD34+/kg de peso. La aféresis dura unas tres horas. En los donantes, una o dos sesiones son suficientes. Cuando el donante es el propio paciente, puede ser necesario un número mayor de sesiones. Actualmente en España, prácticamente la totalidad de los

trasplantes autólogos y el 70% de los alogénicos se realizan por este método. Su ventaja fundamental, es que la recuperación hematológica es más rápida que con MO y esto disminuye las complicaciones y los tiempos de hospitalización (91).

3) la obtención de los mismos en SCU posterior al parto. Comparado con los PH de la MO, los PH obtenidos de la SCU tienen un potencial importante de diferenciación al ser estos más jóvenes.

Trasplante de cordón umbilical (TCU): el cordón umbilical, contiene de forma natural una gran cantidad de células madre. Estas células pueden ser criopreservadas en un banco, para su eventual utilización. Se prefieren estas células por varias características:

- Proliferación: Mayor capacidad de replicarse.
- Concentración: Mayor cantidad que en MO.
- Inmunológicas: Inmaduras, menor capacidad antigénica (92).

Una gran cantidad de PH circulan en sangre fetal y materna, por lo que su obtención en el momento del parto es fácil y segura (92).

c) En cuanto a las características del acondicionamiento empleado, el TPH puede ser (89):

- **Mieloablativo (AMA):** QT de alta intensidad y altamente agresivo con la linfopoyesis. Es letal de no mediar infusión de PH externos.
- **Intensidad reducida (AIR):** QT con fines inmunomoduladores. Su objetivo es lograr el prendimiento del injerto. Permite la recuperación autogénica de no mediar infusión de PH.
 - Parcialmente ablativo: Mini TPH.
 - No mieloablativo (ANM): Micro-TPH.

d) Según la vía de administración puede ser (89):

- Convencional (intravenosa).

- Intra-medular.

e) Según la manipulación del inóculo (89):

- No manipulado.
- Con eliminación de linfocitos T.
- Con eliminación de células tumorales residuales (*purging*)

II.A.5.4.3. ETAPAS DEL TPH.

La recuperación de la actividad hematológica e inmunológica se debe a la administración de PH, previamente obtenidos, ya sea de un donante (alógeno) o del propio paciente (autólogo) (89). Las etapas propias de un TPH se resumen en la siguiente tabla (92) (Tabla II.8):

Acondicionamiento	Es la administración de QT y/o RT en altas dosis con el objetivo de: <ul style="list-style-type: none"> a) Eliminar las células tumorales. b) Permitir el prendimiento, evitando el rechazo del injerto en los alo-TPH. c) Facilitar el efecto injerto contra tumor (alo-trasplante).
Obtención de los PH	Procedimiento para obtener los PH, ya sea de MO, SP o SCU. Se criopreservan, previo al acondicionamiento, y están disponibles para el receptor en una cantidad suficiente para el prendimiento.
Manipulación del injerto	Procedimiento orientado a eliminar células tumorales ex vivo, eliminar linfocitos T, disminuir GR en caso de incompatibilidad de grupo sanguíneo clásico o disminuir los volúmenes que se van a criopreservar. Es optativo según cada caso particular.
Infusión de PH	Los PH son descongelados e infundidos a la sangre del paciente. Se realiza con un baño termostático a 37°C y constituye el día 0 del TPH.
Aplasia post-trasplante	Período post-infusión en que el paciente se encuentra aplásico, sin producir elementos figurados. Como cursa con agranulocitosis prolongada, requiere de cuidados en unidades especializadas para su soporte.
Recuperación hematológica (prendimiento)	A partir del día 10 a 14 post-infusión de PH aparecen los primeros leucocitos, reticulocitos y plaquetas propias del paciente.
Recuperación inmune	Período aproximado de 6 meses post-trasplante, en que demoran en recuperarse las subpoblaciones de linfocitos T, B y la producción de inmunoglobulinas.

Tabla II.8. Etapas del TPH.

En el caso de los trasplantes autólogos, el mismo enfermo es el proveedor de las células hematopoyéticas. Por lo general, el paciente se encuentra en remisión completa o parcial de su enfermedad, aunque esto no es un requisito absoluto. El individuo es estimulado

durante cinco días con G-CSF, lo cual produce leucocitosis granulocítica, además de aumento en el número de las células hematopoyéticas circulantes. A este proceso se le conoce como movilización. En el quinto y sexto días, mediante leucoferesis, se extraen las células progenitoras en una cantidad mínima ideal de 2.5 millones/kg de peso corporal del paciente; se cuantifican por citometría de flujo y se determina el porcentaje de células mononucleares recolectadas que expresan sobre su superficie el antígeno de diferenciación (CD) CD34 y que se denominan células CD34+. En el proceso se trata de obtener la mayor cantidad posible de estas, ya que un número grande permite una recuperación rápida y predecible de la hematopoyesis. Las células CD34+ pueden refrigerarse a una temperatura entre 1 y 4°C, si se van a utilizar en los tres a cuatro días siguientes a su extracción. Cuando el trasplante se va a realizar posteriormente, las células se conservan por criopreservación en nitrógeno líquido (93).

En el trasplante, se infunde la médula del donante al receptor, en el denominado día cero. Ésta, se efectúa a través del catéter venoso central (CVC), de forma similar a una transfusión sanguínea. Las células madre, tienen la capacidad de, una vez infundidas al paciente, dirigirse hasta la MO, donde anidan y comienzan lentamente a producir todos los componentes de la sangre (94).

II.A.5.4.4. JUSTIFICACIÓN DEL TPH AUTÓLOGO EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE.

La enfermedad más frecuentemente sometida a trasplante autólogo hematopoyético del mundo es el MM, lo que deja constancia de la utilidad que ha tenido este procedimiento en los últimos años, en la estrategia de manejo de esta neoplasia (95).

El auto-TPH realizado tanto al diagnóstico o en recaída, es el tratamiento de elección en pacientes más jóvenes (<70 años) con MM recientemente diagnosticado. Ni la QT ni el TPH producen la curación, sin embargo, la SRV global y la SRV libre de evento es claramente superior en pacientes trasplantados comparado a quienes sólo reciben QT convencional (40, 64). El auto-TPH no tiene potencial curativo, sino que solo incrementa la sobrevida global de 12 a 18 meses en los pacientes que lo reciben (73).

En contraste, el alo-TPH tiene un rol potencial de curación aunque a un costo elevado y alta mortalidad (40). Su principal problema es la alta toxicidad del procedimiento, aparición de EICH e infecciones oportunistas (principalmente neumonía) y como consecuencia de esto una elevada mortalidad relacionada con el trasplante que oscila entre 40 y 50% (63). Así, de 136 pacientes trasplantados en el Fred Hutchinson Cancer Center entre 1987 y 1999, el 48% murieron en los 100 primeros días, el 34% entraron en RC y 12 pacientes permanecían sin enfermedad 5-12 años después del trasplante (96).

Otro limitante del trasplante alogénico es la falta de donante. Tan sólo 20-25% de los pacientes tiene un donador compatible y, por otro lado, muchos de los pacientes tienen edad avanzada o alguna patología concomitante, lo cual contraindica el trasplante o incrementa el riesgo de EICH y de otras complicaciones (63). Por lo tanto, desafortunadamente, cerca de 90% de los individuos con MM no es candidato a este procedimiento debido a su edad, falta de donante compatible o alteraciones de la función renal, cardíaca o pulmonar. Además, la mortalidad relacionada con el trasplante es de 25% (93).

Por lo tanto, el comité científico de la Fundación Internacional del Mieloma solo recomienda el TPH alogénico convencional en los pacientes jóvenes con donante familiar

idéntico, con serología citomegalovirus (CMV) negativa y del mismo sexo. Consideran el TPH singénico una buena opción (42).

Durante los últimos 15 años se han efectuado ensayos clínicos controlados cuyos resultados constituyen el bagaje científico que sustenta la práctica del auto-TPH. En todos estos estudios el auto-TPH mostró ventajas claras respecto a sobrevida libre de enfermedad, y no tan categóricas respecto a sobrevida global (73).

II.A.5.4.5. OTRAS OPCIONES DE TPH.

Cualquier intento terapéutico que persiga la erradicación definitiva del MM transita obligadamente por lograr remisiones completas moleculares de la enfermedad. Aunque usando auto-TPH se han documentado ocasionalmente, el alo-TPH las obtiene de manera durable en alrededor de 30% de los pacientes que lo reciben siendo sostenidas a largo plazo en algunos de ellos (73).

Esta situación, provocada primordialmente por la presencia, firmemente evidenciada, del fenómeno biológico injerto contra neoplasia, permite considerar al alo-TPH como un procedimiento terapéutico con potencial curativo por lo que existe una tendencia creciente para considerar su aplicación en pacientes que cuenten con un donante HLA compatible y una edad conveniente (73).

Además, el trasplante alogénico tiene algunas ventajas sobre el autólogo (63):

- Las células donadas habitualmente son normales y no contienen células tumorales, por lo que la posibilidad de recaída de la enfermedad es menor.

- Las células transfundidas son inmunológicamente competentes y ejercen, como ya hemos mencionado, un “efecto injerto contra mieloma”. El porcentaje de remisiones completas obtenidas con el uso del trasplante alogénico en pacientes con MM es de 22 a 67% (en 50% de ellos se observa remisión molecular) y algunos de estos pacientes logran la curación. La SRV libre de evento y la SRV global a cinco años son de 14 y 22%, respectivamente.

Una estrategia para disminuir la morbimortalidad observada con este tipo de trasplante es la eliminación de los linfocitos T de las células del donador, lo cual disminuye la frecuencia de EICH (63).

No se conoce cuál es la causa de la mayor mortalidad del alo-TPH en los pacientes de edad avanzada y se pone en relación con una mayor liberación de citoquinas (97). Para evitarla se están utilizando acondicionamientos menos intensivos o ANM, buscando sobre todo explotar el efecto injerto contra tumor (63, 97).

Esta experiencia inicial con trasplante no mieloablativo (TNM) en MM fue la base para crear una nueva estrategia utilizada sobre todo en pacientes de mal pronóstico (alteración de cromosoma 13 y β 2 microglobulina elevada). Inicialmente se realiza un trasplante autólogo para reducir la carga tumoral y después se lleva a cabo el TNM con la idea de inducir efecto de injerto contra mieloma (63).

TPH NO MIELOABLATIVO (TNM). EFECTO INJERTO CONTRA MIELOMA

El alo-TPH tiene gran potencial curativo, debido en gran parte a su efecto inmunológico. A esto se le llama efecto injerto contra tumor (98). Esto quiere decir que las

células del donante, que son las que pueden producir enfermedad injerto contra hospedador, también producen un efecto antitumoral. Este efecto, puede ser importante para erradicar la enfermedad neoplásica (99). La primera comprobación de este efecto, se produjo al observar que los pacientes que presentaban EICH aguda o crónica, tenían una menor probabilidad de recaída e incluso una mayor SRV, a pesar de tener más complicaciones (99, 100). Además, este efecto se constató directamente, al comprobar que en pacientes que recaían tras un trasplante alogénico, era posible conseguir una nueva remisión infundiendo linfocitos del mismo donante. (63, 99) Estos datos han sentado las bases para la realización de TNM (es decir, con dosis bajas de QT que no producen aplasia medular), con resultados similares a los trasplantes convencionales (99).

En el TNM, mediante QT y/o RT de intensidad reducida, se logra que el receptor sea incapaz de rechazar el establecimiento de las células hematopoyéticas alogénicas y de tener una respuesta inmune del injerto contra el hospedador (100).

La ventaja de los TNM (o minitrasplantes), es que tienen menor toxicidad y se pueden emplear en pacientes de mayor edad o en peor condición física, lo que ha permitido ampliar las indicaciones del trasplante alogénico (99).

El objetivo de este tipo de trasplante es lograr un quimerismo mixto (compuesto por celularidad del donante y del receptor) inicial, que progresivamente se torna quimerismo total (todas las células hematopoyéticas pertenecen al donante). Con ello se logra obtener un efecto inmunológico del injerto contra el tumor sin exponer al receptor a las altas dosis del acondicionamiento convencional (101).

Su eficacia, se basa únicamente en el efecto de los linfocitos del donante frente al tumor del paciente (inmunoterapia), y este efecto, tarda un tiempo en producirse (necesita de

la reconstitución del sistema inmune del donante en el paciente). Por ello, los minitrasplantes son más eficaces en enfermedades de crecimiento más lento como, por ejemplo, el MM (99).

Los pacientes con MM pueden ser por lo tanto, exitosamente trasplantados utilizando trasplantes autólogos y trasplantes alogénicos no mieloablativos. La SRV libre de enfermedad documentada por algunos autores depende del estadio de la enfermedad, alcanzando 80% para aquellos que se trasplantan en remisión clínica, contra 27% de los que padecen una enfermedad resistente. Los obstáculos en este grupo de pacientes son la edad avanzada, la resistencia del tumor, la enfermedad del injerto contra el huésped y la recaída postrasplante. La experiencia internacional es aún escasa y con pocos años de seguimiento; sin embargo, se está estudiando la opción de efectuar uno o dos trasplantes autólogos para reducir la carga tumoral al mínimo y, de esta manera, preparar al paciente para un TNM alogénico, opción que tiene lógica y se vislumbra como esperanzadora (100).

La situación deseable en un trasplante sería, que el efecto inmune del donante se dirigiera contra las células tumorales del paciente, evitando a su vez, que se produjera una enfermedad injerto contra hospedador. Aunque la consecución este objetivo es aún lejano, existen actualmente numerosas posibilidades para abordar la separación definitiva, entre la enfermedad injerto contra hospedador del efecto injerto contra tumor. Entre las más destacadas figurarían la eliminación selectiva de linfocitos T; la utilización de células T reguladoras o células inmunomoduladoras como las mesenquimales que controlasen la EICH; bloqueo de moléculas co-estimuladoras de la activación de linfocitos T; la estimulación de respuestas inmunes antígeno específicas enfocadas sólo al tumor, aprovechando por ejemplo, la disparidad en antígenos menores de histocompatibilidad, o la eliminación selectiva de linfocitos alorreactivos, aprovechando marcadores específicos de activación o, inhibiendo alguno de los mecanismos moleculares por los que se activan los linfocitos (98, 99).

La tasa de respuestas posteriores a la infusión de linfocitos del donante en pacientes con MM alcanza 45%, aunque la mayor parte son de corta duración. Se han observado respuestas a dosis de 1×10^7 /kg. La administración temprana parece ser más eficaz. En la actualidad se está probando la utilidad del uso concomitante de inmunomoduladores, como la talidomida o la lenalidomida. La utilización adicional de bortezomib es atractiva debido a su efecto inhibidor de células alorreactivas y antitumoral, que separaría el efecto injerto contra tumor del efecto injerto contra hospedador (98).

El papel del trasplante alogénico se veía muy cuestionado por la elevada mortalidad de la técnica y el dudoso papel del injerto contra MM. La introducción del trasplante no mieloablativo ha reducido drásticamente la mortalidad en grupos seleccionados de pacientes previamente tratados con una alta tasa de respuestas de aproximadamente el 85%, siendo más del 50% respuestas completas, y una mortalidad que se sitúa en el 10% (68).

II.A.5.4.6. COMPLICACIONES DEL TPH.

Las complicaciones del TPH pueden ser muchas y muy variadas, dependiendo de múltiples factores, entre los destacan (99):

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

En general, las **complicaciones del TPH** se clasifican en función del periodo de presentación, pudiéndose considerar tres fases (99):

1. **Fase de acondicionamiento y aplasia medular.** Dura aproximadamente unas 3 semanas (10-12 días si se utilizan progenitores de SP o hasta 4 semanas, si se usa SCU), y es el tiempo que tarda en recuperarse la función medular. Las complicaciones incluyen las directamente derivadas del tratamiento de acondicionamiento y las producidas por la situación de aplasia.
2. **Fase postrasplante inmediata.** Esta fase incluye el periodo comprendido entre la recuperación de la función medular y los 3 meses postrasplante, y se caracteriza fundamentalmente por dos tipos de complicaciones: infecciones y EICH.
3. **Fase tardía.** Es la que va desde los 3 meses postrasplante hasta el año, que es cuando se reconstituye el sistema inmunitario del paciente.

El TPH es un tratamiento no exento de complicaciones precoces o tardías, unas por el proceder en sí, otras por la comorbilidad existente, otras relacionadas con afectaciones en diferentes órganos y sistemas del organismo y otras por la propia enfermedad de base, pero por su importancia señalamos las complicaciones infecciosas, la EICH aguda y crónica y la enfermedad venoclusiva hepática (EVOH), entre otras (88).

La EICH una complicación propia del TPH, concretamente del trasplante alogénico, producida por los linfocitos T del donante, que se administran junto con las células madre, tras su activación en varias fases (99). Estos linfocitos, tienen la capacidad de reconocer y atacar cualquier elemento extraño al organismo del que proceden.

En cuanto a las diferentes formas clínicas podemos encontrar (94):

EICH aguda: ocurre entre el 40-70% de los pacientes y es causa de muerte en más del 20% de los casos. Sus órganos diana son: la piel, el hígado y el intestino y sus manifestaciones clínicas estarán directamente relacionadas con ellos, apareciendo afecciones cutáneas y

alteraciones hepáticas e intestinales acompañadas de síntomas concomitantes como fiebre, pérdida de peso, etc... (102) También pueden aparecer manifestaciones bucodentales por la afectación de las mucosas. (Ver apartado II. B. 2. 2.)

EICH crónica: es una afección multisistémica, que puede aparecer en pacientes que han sufrido previamente una EICH aguda, o no. La presentan entre el 20-50% de los pacientes que sobreviven a largo plazo. Los órganos afectados con más frecuencia son: piel, boca, hígado, ojos, esófago y aparato respiratorio, por lo tanto, las manifestaciones clínicas afectarán a estos órganos siendo preferentemente de carácter crónico. Se trata mediante corticoides a dosis elevadas y/o inmunosupresores (102).

En relación a las complicaciones infecciosas, son numerosos los factores favorecedores de su desarrollo en estos pacientes como son el grado de lesión de las barreras anatómicas naturales (mucositis, uso de catéteres venosos centrales), los trastornos inmunológicos originados por la disparidad genética entre donante y receptor, a lo cual se le suma la inmunosupresión terapéutica obligada en los TPH alogénicos y la exacerbación de infecciones latentes, por solo señalar algunos de ellos, pero el más importante es la neutropenia de la aplasia medular, secundaria al régimen condicionante pre TPH que se extiende desde la infusión de los progenitores hematopoyéticos hasta su implantación y recuperación de la hematopoyesis normal, período que ocupa generalmente los primeros 30 días pos TPH (período precoz pos TPH) y que, mientras mayor sea su severidad y duración, mayor será el riesgo de sepsis. Es por ello que dada la posible evolución tórpida de las infecciones y su importante causalidad directa de mortalidad, ante la aparición de criterios de sepsis en estos pacientes, se comienza tratamiento antibiótico empírico de forma precoz y enérgica, con una combinación que intenta cubrir el espectro y sensibilidad de los gérmenes aislados con mayor frecuencia (88).

En cuanto a las complicaciones generales derivadas del acondicionamiento o terapia de inducción, éstas dependen del tipo e intensidad del mismo, y suelen ser toxicidad gastrointestinal (mucositis, esofagitis, gastroenteritis, pancreatitis), toxicidad pulmonar (neumonitis, fibrosis pulmonar), toxicidad cardíaca (miocardiopatía), toxicidad neurológica, toxicidad urológica (cistitis hemorrágica), toxicidad hepática, etc... (99)

II.A.5.4.7. TRATAMIENTO DE ACONDICIONAMIENTO.

Antes de realizar el TPH se procede a la quimioterapia a dosis altas y subletales con el fin de destruir la medula ósea y en consecuencia la enfermedad del paciente, quien después será rescatado de esta aplasia yatrógena por sus propios PH en el caso del auto-TPH y por los de un donante en el caso del alo-TPH (93).

En el caso específico del trasplante alogénico, esta terapia previa, también debe ser capaz de producir un estado de inmunosupresión que permita la instalación de un nuevo sistema linfohematopoyético (89).

Los pacientes que van a ser sometidos a un TPH, son preparados mediante diferentes regímenes de acondicionamiento, dependiendo de la enfermedad del paciente. La finalidad de este tratamiento es (5):

- Eliminar las células anómalas del organismo.
- Hacer espacio en la MO para las nuevas células.
- Evitar el rechazo de las nuevas células por parte del receptor.

La inmunosupresión provocada al paciente, requiere el aislamiento de éste, hasta que se produzca el injerto medular. Normalmente, las unidades de trasplante disponen de

habitaciones preparadas para adoptar medidas de aislamiento, llamadas “burbuja”. Estos regímenes comienzan de 7 a 10 días antes del trasplante (5).

En ocasiones, en el alo-TPH, es necesario actuar sobre las células obtenidas, antes de administrarlas al paciente con la finalidad de prevenir la EICH. Este procedimiento, se acompaña de un mayor número de fallos del trasplante y de recidiva, al eliminar el efecto “injerto contra tumor” (5).

Existen numerosos esquemas de acondicionamiento para alo-TPH y auto-TPH. El dilema actual es, cómo conseguir controlar la enfermedad con la mínima toxicidad empleando los múltiples tratamientos disponibles. El diseño de los mismos suele ser empírico, y se han publicado muy pocos estudios randomizados que definan la superioridad de un régimen frente a otro (103). El tratamiento ideal debe ser capaz de erradicar el mieloma, tener una morbilidad aceptable, sin mortalidad relacionada con el tratamiento y, en el caso del alo-TPH, un efecto inmunosupresor suficiente para evitar el rechazo del implante, permitiendo que prendan las células hematopoyéticas, y tener así un potente efecto injerto contra tumor. En el alo-TPH se distinguen dos modalidades de acondicionamiento, mieloablatoivo (AMA) y no mieloablatoivo o de intensidad reducida (AIR) (103).

En el caso del auto-TPH, existe consenso general al considerar al esquema Melfalán 200 (200 mg /m² S.C. / I.V) como el idóneo para realizar el procedimiento de acondicionamiento a TH; esto obedece a su alta eficacia antineoplásica y perfil bajo de toxicidad. Esta situación contrasta con los acondicionamientos empleados en alotrasplantes, donde, como ya se ha mencionado, no existe el concepto de primera elección, no habiendo un esquema definido como ideal, aunque se aprecia claramente la tendencia al mayor uso de submieloablatoivos (73).

En el caso de alo-TPH, para evitar las infecciones se usan de manera profiláctica antibióticos, antimicóticos y antivirales. De igual manera, con el propósito de evitar que las células del donador sean rechazadas, se utiliza la inmunoprofilaxis con ciclosporina y metotrexato (régimen inmunosupresor), medicamentos que a su vez protegen al enfermo de los linfocitos T del donador que pueden “desconocer” al hospedador y atacar hígado, piel e intestino, mencionada con anterioridad y conocida como enfermedad de injerto contra hospedador, aguda o crónica, que puede ser leve y controlable o grave y mortal (93).

El pronóstico de los trasplantes varía en función del tipo y situación de la patología que origina la necesidad del trasplante. Otros factores que influyen en los resultados del trasplante son: la edad, la situación funcional del paciente, el tipo y la fuente de PH, la disparidad HLA entre donantes y receptor, etc... (103).

II. A. 6. TRATAMIENTO DE SOSTÉN DEL PACIENTE CON MIELOMA (TERAPIA DE SOPORTE).

Las terapias intensivas, capaces en muchos casos de erradicar el cáncer, comportan también nuevos problemas en el paciente, que hacen imprescindibles unas medidas de apoyo cada vez más eficaces (104).

Las complicaciones del MM pueden afectar a muchas partes del cuerpo. La QT y la RT a menudo pueden ayudar a controlar complicaciones como el dolor, las lesiones óseas y los problemas renales. Sin embargo, de tanto en tanto, los pacientes necesitan tratamiento adicional para controlar estos y otros problemas producidos por la enfermedad. Este tipo de tratamiento llamado cuidados paliativos o asistencia de soporte, se emplea para mejorar el confort y la calidad de vida de los pacientes (105).

El tratamiento de soporte es fundamental en el MM. Los bifosfonatos (BF) (Pamidronato, y actualmente el ácido Zoledrónico) han demostrado su eficacia en el control del dolor y la aparición de fracturas patológicas en los pacientes con lesiones óseas, lo que ha contribuido a mejorar de forma significativa la calidad de vida. El uso precoz de medidas terapéuticas de las infecciones e incluso la profilaxis antibiótica, durante el tratamiento de quimioterapia de inducción, han contribuido a disminuir la mortalidad. Finalmente el uso de la Eritropoyetina (EPO) debe ser considerado en el tratamiento, dado que mejora la situación de los enfermos por su influencia en la calidad de vida y estado general. No podemos olvidarnos de otras medidas como la hidratación o el apoyo psicológico (27, 68)

Entre las medidas de soporte encontramos algunas generales para las neoplasias hematológicas y otras específicas del MM.

II.A.6.1. MEDIDAS COMUNES PARA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS:

- Con respecto a los catéteres y a los procedimientos de cuidado y conservación:

El catéter, tanto para la extracción de sangre como para la administración de tratamientos prolongados (QT, antibióticos, nutrición parenteral, transfusiones, etc...), debe someterse a un correcto mantenimiento: manipulación con guantes estériles y mascarilla y el paciente con mascarilla, limpieza tras su uso con suero fisiológico o con solución heparinizada, etc...para prevenir posibles infecciones (99).

- Con respecto a las transfusiones sanguíneas y sus distintos componentes (transfusiones de plaquetas, de eritrocitos, etc...). Casi todos los pacientes que son sometidos a TPH, requieren soporte transfusional en algún momento de su evolución, que puede ser debido al MM y/o al acondicionamiento realizado. Factores como la fuente de PH, el tipo de trasplante y las manipulaciones que se realizan a los PH antes de su infusión, condicionan aspectos del soporte hemoterápico en el TPH, como la selección del grupo sanguíneo de los productos a transfundir o la duración del requerimiento transfusional (106).
- Administración de terapias, para controlar las alteraciones metabólicas y de electrolitos (hiper e hipocalcemia, neuropatía por uratos, etc...) Se tratarán en el siguiente apartado las propias del MM.
- Con respecto a la prevención de infecciones, se administrará antibioterapia curativa y profiláctica, ya que, la infección es una de las principales complicaciones de estos enfermos. Las infecciones son una amenaza potencialmente peligrosa para la vida del paciente. En estos pacientes se debe evaluar el riesgo infeccioso teniendo en cuenta: la exposición a patógenos, comorbilidades y el estado de inmunosupresión (edad,

tratamiento previo, actividad de la enfermedad) (35). Es recomendable que se vacunen anualmente contra la gripe.

- Con respecto al estado nutricional: la importancia de la evaluación y el seguimiento del estado nutricional en el TPH, radica en las repercusiones negativas que tiene la malnutrición en los sistemas de defensa del organismo y el posible desarrollo de complicaciones que prolonguen el período de recuperación post-TPH. Estos pacientes presentan un incremento de la actividad metabólica (por QT, RT, fiebre, infecciones y EICH), así como una menor ingesta alimentaria (por mucositis, enteritis, náuseas, vómitos, diarreas, etc...) favoreciendo todo ello su malnutrición y una pérdida de peso (107).
- Tratamiento del vómito y la diarrea (108).
- Atención psicológica y social, como ocurre en todas las enfermedades graves, también en los pacientes de mieloma se produce una importante afección psicológica. Sobre todo los psicooncólogos, ofrecen diversos métodos de cómo sobreponerse a la enfermedad, proporcionándoles así herramientas de autoayuda, tanto al propio paciente como a su familia, puesto que los pacientes que se someten al tratamiento, experimentan sensaciones como temor, ansiedad y depresión (109).

II.A.6.2 MEDIDAS ESPECÍFICAS DE SOPORTE EN EL TRATAMIENTO DEL MM:

a) Control y conservación de la función renal

En el MM se presenta fracaso renal agudo (FRA) entre el 12-20% de los casos, bien como presentación inicial del mieloma o en el transcurso de su evolución una vez

diagnosticado. La supervivencia de estos pacientes va a depender de la recuperación de la función renal, no sólo por las complicaciones derivadas del propio fracaso renal, sino también por la menor posibilidad de acceso a tratamientos más efectivos (110).

El 75% de los pacientes dependientes de diálisis no recuperan la función renal y su supervivencia media en situación de tratamiento sustitutivo es inferior al año (110).

La formación de cilindros en los túbulos distales, ocasionados por el depósito de cadenas ligeras junto a la proteína de Tamm-Horsfall, es la causante de la mayor parte de los fracasos renales en estos pacientes; por tanto, resulta imprescindible, para facilitar la recuperación de la función renal, la disminución rápida de los niveles en sangre de estas cadenas (110).

El patrón de la nefropatía no determina la respuesta renal después de la QT. La reversibilidad de la lesión renal en el MM depende de la magnitud de la fibrosis intersticial y de los cambios ocurridos en los podocitos (111).

Actualmente, el régimen preferido para la mayoría de los pacientes con MM que presentan nefropatía es bortezomib / dexametasona, especialmente para los pacientes recién diagnosticados. Sin embargo, otros agentes nuevos (talidomida, lenalidomida) en combinación con dexametasona, también pueden mejorar la nefropatía en algunos pacientes, y el carfilzomib, aprobado recientemente, también puede ser una opción de tratamiento para algunos pacientes con MM y nefropatía en recaída (112).

b) Hipercalcemia

La hipercalcemia ocurre en un 20 a 40% de los pacientes con MM. La destrucción ósea exagerada se asocia con el aumento de la liberación de calcio hacia la circulación. Para

que el cuadro de hipercalcemia se instale, es necesaria también la alteración de los mecanismos reguladores de la calcemia. En el MM, la filtración glomerular es deficiente y puede existir asociada a nefropatía de Bence-Jones, nefropatía por ácido úrico, riñón amiloide o pielonefritis. La absorción intestinal de calcio también está alterada generalmente en estos pacientes (49).

En caso de que los valores de calcio en sangre aumenten demasiado, se pueden aplicar diferentes métodos para corregirlos: sobre todo la administración de líquidos intravenosos y de bifosfonatos, a que se ha demostrado que la hipercalcemia disminuye cuando estos pacientes son tratados con bifosfonatos (113).

c) Enfermedad ósea y tratamiento del dolor

La enfermedad ósea del mieloma múltiple es resultado del incremento en la actividad de los osteoclastos que no se acompaña de un aumento sustancial de la función osteoblástica, con lo que aumenta el mecanismo de resorción ósea. La interacción de las células plasmáticas con el microambiente medular es decisiva en el proceso de activación de los osteoclastos. Algunos estudios han descrito hallazgos relacionados con la patogénesis de la enfermedad ósea en mieloma múltiple, entre los cuales se describe el papel de citocinas como la interleucina 6 (IL-6), el factor estimulante de colonias de macrófagos (FECM), interleucina 1B (IL-1B), el factor de necrosis tumoral (FNT) y la IL-11, los cuales se conocen como activadores de la función osteoclástica (AFO) (114, 115). También se han descrito nuevas moléculas implicadas en la regulación de la enfermedad ósea en mieloma múltiple como: el activador del receptor del factor nuclear kappa/ beta (RANK), su ligando (RANKL), la osteoprotegerina (OPG) y la proteína inflamatoria del macrófago alfa-1 (MIP-1) (116).

El tratamiento de la enfermedad ósea relacionada con mieloma incluye, principalmente, a los bifosfonatos, que trataremos más adelante, la radioterapia, que puede reducir localmente la cantidad de tumor y con ello ayudar a aliviar los dolores o evitar las fracturas, la analgesia para el control del dolor óseo y raramente los procedimientos quirúrgicos para tratar las fracturas de huesos, que se producen más a menudo por estar el hueso debilitado (117).

d) Hiperviscosidad de la sangre (SHV)

La viscosidad es la resistencia de los líquidos a fluir libremente debido a la cohesión y adhesión de sus partículas. La viscosidad sanguínea (VS) es la resistencia de la sangre a fluir por los vasos sanguíneos y su incremento puede provocar un cuadro conocido como SHV (118).

La hiperviscosidad se vincula con los elementos formes, en especial con los eritrocitos y con las proteínas séricas. El componente monoclonal (M) IgA, también provoca hiperviscosidad por su tendencia al formar polímeros ligados por puentes disulfuro (118, 119). En el MM el SHV solo se manifiesta en el 4-8 % de los pacientes. Este síndrome se caracteriza por una tríada de alteraciones oftalmológicas, neurológicas y diátesis hemorrágicas, aunque la afectación puede ser multisistémica. Dentro de las afectaciones neurológicas se pueden mencionar: cefalea, mareos, vértigo, nistagmo, ataxia, somnolencia, estupor, coma, convulsiones, paresias, accidentes cerebrovasculares, dificultades en la concentración, neuropatía periférica progresiva, mielopatía y miopatía, tinitus y sordera (por lo general secundaria a la trombosis de las venas del oído), agitación psicomotora, alucinaciones e inestabilidad emocional (118).

El tratamiento del SHV en el MM tiene 3 aspectos fundamentales que son: la plasmaféresis, las transfusiones y la quimioterapia. Independientemente de estos aspectos, no existen datos cuantitativos uniformes en cuanto al efecto aclarante de la plasmaféresis y se carece de parámetros con respecto al momento de comenzar el proceder, su frecuencia y cuando finalizarla. Por lo general estas decisiones son empíricas y deben basarse fundamentalmente en las manifestaciones clínicas, sobre todo en lugares donde no está disponible la determinación de la VS. La cantidad de plasma a remover en cada paciente se determina por el médico dependiendo de la situación clínica. Todos los síntomas y signos del SHV se atenúan al menos de manera transitoria después de este procedimiento. Solo el tratamiento de la enfermedad de base puede corregir de manera definitiva el estado de hiperviscosidad. Está indicado el uso de esteroides y la quimioterapia, para reducir la cantidad de células plasmáticas que producen la proteína, unido a los avances actuales en el manejo de esta enfermedad. Los agentes quelantes como la penicilamina pueden contribuir al tratamiento de la hiperviscosidad al ser capaces de disociar los agregados de inmunoglobulinas y reducir los puentes disulfuro (119).

e) Compresión de la médula espinal

La compresión de la médula espinal es una complicación grave en los pacientes de mieloma. En la mayoría de los casos no suele descubrirse en el momento de establecer el diagnóstico, más bien se desarrolla en el transcurso de la enfermedad (120).

Para el tratamiento de fracturas espinales se introdujo la vertebroplastia percutánea, que consiste en la inyección percutánea de cemento óseo en el cuerpo vertebral, bajo guía fluoroscópica. Los estudios iniciales en pacientes con metástasis, mieloma y compresión osteoporótica han demostrado el cese del dolor en 80% de los casos (121).

f) Anemia

Dos tercios de los pacientes de mieloma padecen anemia. En la mayoría de los casos ésta no es demasiado grave pero, en los casos en que sí lo sea, puede ser necesario realizar transfusiones de sangre. (24, 35) La pauta normal de tratamiento consiste en administrar eritropoyetina, para estimular la formación de glóbulos rojos, cuando la tasa de hemoglobina sea < 10 gr/dl o bien la cifra esté entre 10 y 12 mg/dl y el paciente tenga sintomatología derivada de la anemia (35). Esto ocurre sobre todo con los pacientes con alteración renal, ya que este órgano también produce eritropoyetina. Antes de iniciar la administración hay que descartar una ferropenia. Se suspenderá la eritropoyetina si no se produce un incremento de al menos 1 gr/dl de hemoglobina en 4 semanas de tratamiento (35).

g) Neuropatía

La neuropatía periférica inducida por el tratamiento del MM es una complicación frecuente y grave, que limita la calidad de vida del paciente y puede condicionar cambios en el tratamiento.

Es fundamental la prevención y diagnóstico precoz de esta complicación, para realizar precozmente ajustes de dosis (35).

Por lo tanto, podemos concluir que el tratamiento de soporte de los pacientes con MM debería incluir (tabla II.9.) (40):

Anemia	Tratar deficiencias nutricionales, eritropoyetina
Dolor óseo	Bifosfonatos y radioterapia 10-30 Gy de forma paliativa
Enfermedad ósea	Bifosfonatos (Ácido zoledrónico 5 mg/mensual)
Fallo renal	Hidratación, corrección de medicamentos, evitar AINE.
Fracturas	Vertebroplastia o discoplastia
Infecciones	Inmunoglobulina (300-500 mg/kg en caso de estar en riesgo la vida)
Hipercalcemia	Hidratación, diurético, bifosfonato y esteroides
Hiperviscosidad	Plasmaféresis
Inmunizaciones	Influenza y neumococo
Profilaxis trombosis	Aspirina o heparina de bajo peso molecular
Profilaxis antimicrobiana	Herpes, antifúngica, (cuando se utilice bortezomib o altas dosis de esteroide).

Tabla II.9. Complicaciones del MM y tratamiento de las mismas

Los avances del tratamiento de soporte también han contribuido a mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes gracias a la mejora en la indicación de la diálisis, empleo de agentes como estimulantes del receptor de la EPO y bifosfonatos (BF), y el uso de nuevos abordajes quirúrgicos como la vertebroplastia y la cifoplastia (50).

Así pues, en el tratamiento de las neoplasias, es fundamental no sólo contar con la QT, la RT y la cirugía precisa para cada fase del tratamiento, sino también el disponer de medios de soporte adecuados, para prevenir la mortalidad y minimizar los efectos secundarios de la propia terapia. El éxito de muchos de los procedimientos terapéuticos está influido en gran medida, por la terapia de soporte (104), que dependerá del tipo de neoplasia, su tratamiento y las complicaciones específicas de cada paciente (104).

II.A.7. BIFOSFONATOS.

Los BF son análogos estructurales de los pirofosfatos naturales (122), en la que la estructura PO-P ha sido sustituida por la P-C-P; y la presencia de este doble grupo fosfórico le confiere particular resistencia a la hidrólisis (123). Por lo tanto, al igual que los pirofosfatos se unen fuertemente a la hidroxiapatita del hueso. Las modificaciones moleculares hacen que los bifosfonatos no puedan ser degradados por los osteoclastos, disminuyendo la reabsorción del hueso (124). Debido a esto, son fármacos muy persistentes; la vida media estimada del alendronato es de hasta 12 años (125).

Entre 30 y 70% de lo absorbido o de lo inyectado a la sangre se fija en el hueso, el resto se elimina por la orina. Una vez fijados en el hueso se van acumulando con las dosis subsiguientes. La liberación de los bifosfonatos desde el hueso es multifásica, con una vida media muy larga, superior a 10 años. Por lo tanto, su toxicidad depende de la dosis y del tiempo transcurrido (126).

Los distintos BF se diferencian por los diversos componentes de las cadenas R1 y R2, lo que también influye en su potencia. Los que no contienen nitrógeno se conocen como BF simples, y los que sí tienen nitrógeno en su fórmula se les denomina aminobifosfonatos (124). Los aminobifosfonatos tienen una potencia “in vitro” muy superior. El primero de este tipo – alendrónico- se autorizó en España para tratar la osteoporosis en 1996, y el último ha sido el ibandrónico en 2004 (122).

Existen tres generaciones de BF en función a su estructura química, potencia y eficacia (127):

1ª Generación: contienen cadenas laterales (medronatoclodronato y etidronato) o un grupo clorofenilo (tiludronato).

2ª Generación: contienen un grupo nitrógeno en la cadena lateral. (alendronato y pamidronato) su potencia es 10 a 100 veces mayor que los de la 1ª generación.

3ª Generación: contienen un átomo de nitrógeno con un anillo heterocíclico (risedronato y coledronato), son 10,000 veces más potentes que los de 1ª generación.

El zoledronato es un BF de tercera generación, de uso endovenoso, aprobado el año 2002 por la FDA, siendo en la actualidad el más potente de los que se dispone. Por esto, la mayor parte de los casos de osteonecrosis del maxilar asociada a BF ocurren asociados al uso de este fármaco, ya que su empleo es casi sistemático en los pacientes con neoplasias en los que clínicamente existe un elevado riesgo de hipercalcemia maligna o metástasis óseas como ocurre en el mieloma múltiple, cáncer próstata, cáncer de mama y linfomas. Los BF orales están aprobados para el tratamiento de la osteoporosis y osteopenia en algunos casos. Durie et al, indican que un 10% de los pacientes que reciben zoledronato y un 4% de los que reciben pamidronato desarrollan ONJ antes de los 36 meses (128).

II.A.7.1. HISTORIA

En los comienzos de estos fármacos, en los años 1970, se les conocía como difosfonatos.

En 1960 fue introducido el primer BF en el mercado con fines terapéuticos. Se observó una gran afinidad de la droga con el tejido óseo, inhibiendo la conversión de fosfato de calcio amorfo a hidroxiapatita, lo cual reducía la velocidad de disolución de los cristales óseos (129).

La primera referencia en PubMed es de 1968 y trata de los análogos a los pirofosfatos (difosfonatos) en la precipitación y disolución (130) y se empezaron a utilizar en el tratamiento de la miositis osificante progresiva, calcinosis tras dermatomiositis, enfermedad de Paget y osteoporosis senil (131). En 1974 Sheppard y col señalan la utilidad del etidronato en pediatría para tratar enfermedades con calcificación anormal y formación ectópica de hueso (132).

En 1990 se introducen en el mercado, como una alternativa a las terapias de reemplazo de hormonas para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y/o ciertas patologías osteolíticas (129). El alendronato fue el primer bifosfonato aprobado por la FDA en 1995 para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (124).

Posteriormente, en 1998, se señaló el aumento espectacular de la utilización clínica de los bifosfonatos, siendo la osteoporosis la indicación más frecuente y más tarde, otros autores indicaron que el alendronato fue el vigesimoprimer medicamento más recetado en 2006 en USA (124).

Los más recientes y potentes aminobifosfonatos (pamidronato, ibandronato y zoledronato) tienen evidencias suficientes que apoyan su utilización en oncología (124).

II.A.7.2. MECANISMO DE ACCIÓN.

Los BF actúan a nivel tisular, inhibiendo la resorción ósea y por lo tanto, disminuyendo el recambio óseo, actúan también a nivel celular, al actuar sobre los osteoclastos, provocando alteraciones de su actividad sobre la superficie ósea, y a nivel molecular, donde modularían la función de los osteoclastos mediante una interacción con un receptor celular o con una enzima intracelular. Además, tendrían otros efectos secundarios

como la inhibición de la calcificación en las hipercalcemias por neoplasias, y una reducción en la reacción inflamatoria de las articulaciones en el tratamiento de la artritis (128).

Presentan diferentes mecanismos de acción (122). Las moléculas más simples, aquellas que carecen de nitrógeno en su molécula, como el pirofosfato inorgánico, se acumulan en el interior de los osteoclastos como análogos no hidrolizables del adenosin trifosfato e inducen la apoptosis. Los aminobifosfonatos inhiben la vía del mavelonato, concretamente la enzima farnesil difosfato sintetasa en los osteoclastos. Además, sólo hacen falta concentraciones nanomolares de los aminobifosfonatos para inhibir esta enzima. Éstos acaban produciendo la inhibición de los lípidos isoprenoides esenciales para la farnesilación y geranilación de pequeñas proteínas GTPasa señalizadoras. La pérdida de estas proteínas señalizadoras es decisiva para la disminución de la actividad reabsortiva y la apoptosis de los osteoclastos (124). Los BF también pueden actuar indirectamente al estimular la formación de precursores de los osteoblastos, incrementar su número y diferenciación y permitir que estas células liberen sustancias que inhiban a los osteoclastos (133).

Otro posible mecanismo es su efecto antiangiogénico y supresor de las células endoteliales reduciendo los niveles de la interleuquina 17 en el suero (124).

II.A.7.3. INDICACIONES. PAPEL DE LOS BIFOSFONATOS EN EL MIELOMA MÚLTIPLE

Actualmente está aceptado que las principales utilidades de los BF son:

- Tratamiento de la hipercalcemia tumoral. Según la FDA serían los fármacos de elección en el tratamiento de esta manifestación, siendo aceptados para dicha indicación pamidronato y zolendronato por vía intravenosa (123, 134).

- Tratamiento y prevención de eventos óseos asociados al cáncer. Según la escala de la OMS sólo se debería considerar su uso ante el fracaso de los analgésicos y otros procedimientos como la radioterapia antiálgica o la cirugía, ya que tienen un ligero beneficio en el control del dolor óseo causado por metástasis óseas, y un efecto analgésico tardío (inicio de efecto en 3 días) (123, 135, 136).

- Tratamiento de la osteoporosis. Su indicación está aprobada para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres. La forma de administración es de 5 mg del zolendronato en infusión intravenosa de al menos 15 minutos, en una dosis anual para tratamiento y una dosis cada 2 años para prevención. También está aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres y hombres en tratamiento con corticoides de al menos 12 meses de duración y en la prevención de nuevas fracturas clínicas en pacientes con fractura de cadera de baja energía reciente (137).

- Tratamiento del cáncer de mama. Varios estudios respaldan el uso de BF en pacientes con cáncer de mama metastásico siempre que exista destrucción ósea. Por otro lado, también está demostrado su beneficio en la prevención y tratamiento de la osteoporosis producida por esta patología (123, 137).

- Tratamiento del MM. Los BF por vía intravenosa (zolendronato 4 mg en 15 minutos y pamidronato 90 mg en 2 horas) administrados de manera periódica, son de alta utilidad en el tratamiento del MM (138), con reducción de riesgo fracturas patológicas y de la hipercalcemia tumoral, así como disminuyendo el dolor óseo secundario a las lesiones osteolíticas y proporcionando un efecto antimielomatoso (123). En los casos de GMSI, plasmocitoma solitario sin lesiones osteolíticas o MM asintomático

(quiescente) no está indicado iniciar el tratamiento con BF. Sin embargo, en los casos de MM sintomático con lesiones osteolíticas el empleo de BF endovenosos estaría recomendado; y en los casos donde se evidencia una osteopenia en radiografías simples o en la densitometría ósea el empleo de estos fármacos se considera razonable (136). También se recomienda una monitorización periódica cada 3-6 meses de la función renal mediante la determinación de aclaramiento de creatinina, creatinina sérica, iones con calcio y fósforo y albuminuria. En los casos en los cuales se detecte un deterioro inexplicable de la función renal, de los electrolitos y/o proteinuria, se debe de interrumpir temporalmente la administración de los BF, hasta la normalización de dichos parámetros, para decidir con posterioridad su reintroducción. (123, 136, 138)

II.A.7.4. ELECCIÓN DEL FÁRMACO

Por supuesto hay que tener en cuenta la potencia de los BF pues, ésta hace referencia a su capacidad de evitar la reabsorción ósea, es decir, cuanto más potente es un bifosfonato, menos reabsorción ósea fisiológica se produce (124).

Los aminobifosfonatos son mucho más potentes que los BF simples. Diversos autores señalan que la potencia del zoledronato es más de 10.000 veces la del etidronato (124).

Todos los BF son beneficiosos en el MM. Su elección viene determinada por: el tiempo de infusión IV, tolerancia oral, potencial efecto anti-mieloma, toxicidad, preferencia del paciente y coste (20).

Cuando se administran hay que monitorizar bien al paciente: dejando bien determinados previamente los valores de creatinina (si se produce un incremento > 0.5

mg/dL, ajustar dosis); cuantificar proteinuria; tener en cuenta que puede haber toxicidad renal en tratamientos prolongados de más de 2 años (20).

El Zoledronato (Zometa®) es el bifosfonato de nueva generación más potente que puede administrarse en humanos. En ensayos in vitro de reabsorción ósea en ratas se ha visto que el zoledronato es por lo menos 100 veces más activo que el pamidronato y en estudios de animales in vivo, también con ratas, se observó que el zoledronato era 850 veces más activo que el pamidronato (139). De todos los BF evaluados clínicamente, el zoledronato es el que tiene una relación terapéutica mayor entre la inhibición de la reabsorción ósea buscada y la inhibición de la mineralización ósea no deseada (139).

Ha sido demostrada la eficacia del zoledronato para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y de la enfermedad de Paget (140). También se ha demostrado útil en la disminución de las complicaciones óseas del cáncer de mama y del MM.

Varios trabajos demuestran la eficacia del zoledronato en el tratamiento de la osteoporosis. Reid y cols. estudiaron el efecto de 5 regímenes de tratamiento con zoledronato en 351 mujeres posmenopáusicas con densidad mineral baja y concluyen que la administración intravenosa de zoledronato en intervalos de 1 año produce efectos equivalentes en el recambio óseo y en la densidad mineral ósea a los obtenidos con los BF orales con eficacia demostrada para la prevención de fracturas (137).

Black y cols. (141) estudiaron el efecto de la administración anual de una dosis intravenosa de zoledronato sobre el riesgo de fractura en un periodo de 3 años en un grupo de 3.889 mujeres. Demostraron una reducción de las fracturas vertebrales de un 70% en 3 años, de la fractura de cadera en un 41% y del resto de fracturas no vertebrales ni de cadera en un 25%. Además observaron un aumento significativo de la densidad mineral ósea y de los

marcadores de metabolismo óseo.

Lyles y cols. (142) realizaron un estudio sobre la incidencia de fracturas de cadera y su mortalidad en 1.065 pacientes que sufren su primera fractura de cadera, comparando el tratamiento con zoledronato 5 mg en una sola dosis anual a los 90 días tras el tratamiento quirúrgico de la fractura y un grupo control. Estos autores demuestran un 35% de disminución de riesgo de aparición de otra fractura osteoporótica y una disminución del 28% de mortalidad por cualquier causa. Los efectos secundarios más frecuentes fue la reacción de fase aguda y el dolor óseo. No se descubrió ningún caso de osteonecrosis mandibular ni afectación de la consolidación ósea.

A pesar de los numerosos estudios que avalan la eficacia del Zoledronato o Ácido zoledrónico, un análisis reciente de la base de datos Chocrane no ha podido confirmar la superioridad de cualquiera de estos BF sobre otro (ácido zoledrónico vs pamidronato o clodronato) (135).

En cuanto a la forma de administración, una de las limitaciones del tratamiento con BF orales es la poca cumplimentación del tratamiento por abandono del mismo, produciendo una disminución en la eficacia del tratamiento (137). La mitad de los pacientes a los que se les prescribe un tratamiento con BF orales han abandonado el tratamiento al año. La administración intravenosa de BF podría ser una solución a este problema (143).

En base a los datos disponibles, se sugiere que todos los pacientes con mieloma en el momento del diagnóstico deben ser tratados con BF ya sea ácido zoledrónico o pamidronato, por vía intravenosa, además de la terapia antimieloma pertinente (138).

II.A.7.5. COMPLICACIONES

La complicación más importante de los BF es la osteonecrosis de los maxilares (ONM) que será abordada más adelante por su implicación en el tratamiento odontológico.

II.A.7.5.1. FRACTURAS

También se relaciona la utilización a largo plazo de BF con un aumento del riesgo de fracturas de baja energía o por estrés.

En general, estas fracturas a las que se refiere la literatura aparecieron en mujeres de edad avanzada tratadas durante años con alendrónico para la osteoporosis y que presentan fracturas del fémur, éstas aparecen de forma espontánea o tras un traumatismo mínimo, pueden ser bilaterales y a menudo están precedidas por dolor en la zona afectada (122, 144).

II.A.7.5.2. DOLOR ÓSEO, ARTICULAR O MUSCULAR

El uso de BF puede asociarse a la aparición de dolor de las articulaciones, óseo o muscular, que en ocasiones puede ser grave e incapacitante; pudiendo aparecer tras días, semanas o años de tratamiento. Tras suspender el tratamiento con BF, estos efectos adversos suelen desaparecer de forma gradual, aunque a veces su resolución es lenta o incompleta, No obstante, hasta la fecha, no se establecido una relación causal entre la aparición de este efecto adverso y la utilización de BF (122).

II.A.7.5.3. OTROS

Algunos estudios evidencian la existencia de una mayor incidencia de cuadros de fibrilación auricular (145), así como de efectos adversos oculares por BF, los cuales en su mayoría se trataba de manifestaciones de tipo inflamatorio –usualmente: conjuntivitis,

episcleritis y uveitis– a los que se asociaban síntomas de dolor ocular y fotofobia (146). Se ha relacionado también el tratamiento con BF con la aparición de estomatitis. Aunque es posible que la estomatitis sea consecuencia de un efecto irritante directo de los comprimidos sobre la mucosa bucal (en la ficha técnica se recomienda tragar los comprimidos enteros, sin chuparlos ni masticarlos) tampoco se pueden excluir otros mecanismos, dado que también se ha presentado en pacientes en tratamiento con BF por vía IV (147).

Otro de los problemas es la toxicidad renal que provocan, siendo los principales factores de riesgo de ésta mujeres, mayores de 65 años, con insuficiencia renal previa, con una hipertensión o diabetes subyacente, con proteinuria de Bence Jones, y en tratamiento concomitante con AINES, Talidomida, etc... (20)

Como ya hemos mencionado, la insuficiencia renal es una complicación común de MM. Ambos ácido zoledrónico y el pamidronato puede causar daño tubular agudo y el deterioro de la función renal. De acuerdo con el resumen de las características del producto de la droga, se debe dar ácido zoledrónico en dosis más bajas cuando hay insuficiencia renal (148).

La sugerencia de estos estudios es que todos los pacientes con mieloma que reciban BF deben ser supervisados para el control de su función renal mediante la medición urinaria de albúmina, electrolitos séricos, y CrCl antes de la administración de cada infusión IV (grado 1A). Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina 30 a 60 ml / min) debe recibir dosis reducidas de ácido zoledrónico y clodronato (138).

Otros efectos de los BF incluyen reacciones de fase aguda, hipocalcemia, hipofosfatemia, eventos gastrointestinales después de la administración por vía oral, y las reacciones inflamatorias en el sitio de la inyección (138).

II.A. 8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD.

El MM dejado a su evolución espontánea, tiene una supervivencia de pocos meses. Sometido a tratamiento con QT la mediana de SRV alcanza de 2-3 años. Las infecciones urinarias y respiratorias, la insuficiencia renal y el deterioro general son las primeras causas de muerte (35).

El pronóstico del MM ha sufrido notables modificaciones en los últimos años, tanto en lo que se refiere a la mejora de la SRV (de 28 meses en la década de los ochenta se ha pasado a los 36-42 meses que se publican actualmente) como en su forma de predicción. En una revisión reciente se encontraron más de 60 parámetros relacionados con el pronóstico, pero tal cantidad de factores tiene poca utilidad clínica y sólo sirve para evaluar ciertos mecanismos biológicos o comportamientos clínicos concretos. Así, para tener una evaluación pronóstica con valor práctico, es decir, para orientar el tratamiento y permitir comparaciones entre distintas estrategias terapéuticas, hay que recurrir a sistemas más universales. Por fortuna, hace unos años se publicó el nuevo ISS. De acuerdo con dicho índice, los pacientes se dividen en 3 grupos de riesgo (tabla II.10) (50).

Estadio	Parámetros	Mediana de supervivencia
1	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ y albúmina $> 3,5 \text{ g/dl}$	62
2	$\beta 2M < 3,5 \text{ mg/l}$ y albúmina $< 3,5 \text{ g/dl}$, o $\beta 2M 3,5-5,5$	44
3	$\beta 2M > 5,5 \text{ mg/l}$	29

Tabla II.10. Pronóstico según ISS.

El pronóstico es una predicción del curso de la enfermedad, la expectativa de las probabilidades de SRV. Al clasificar por etapas, es posible participar de una manera más activa en la toma de decisiones basadas en la información con respecto a su tratamiento (50).

El pronóstico del mieloma en un paciente concreto está determinado tanto por el número como por las características específicas de las células mielomatosas. Estas características específicas incluyen la tasa de proliferación de las mismas, la cantidad de proteína monoclonal que producen y por la producción o no producción de varias citoquinas y sustancias químicas que dañan o lesionan tejidos, órganos, o funciones del organismo (35).

Son factores de mal pronóstico: los estadios tumorales avanzados, los mielomas secretores de cadenas ligeras *lambda*, el MM plasmablástico (alto grado de inmadurez celular) y los MM con amiloidosis asociada (149).

El MM es una enfermedad tratable y, aunque sigue siendo incurable, su pronóstico ha mejorado y cada vez hay más series que superan los 5 años de mediana de SRV (50).

CRITERIOS PRONÓSTICOS

Hay una serie de factores pronósticos, clásicos y nuevos, como (Tabla II.11) (20):

FACTORES PRONÓSTICOS	
Clínicos	Edad, <i>performance status</i>
Analíticos	β 2-microglobulina (\uparrow), albúmina (\downarrow), creatinina (\uparrow), LDH (\uparrow), PCR (\uparrow), hemoglobina (\downarrow), plaquetas (\downarrow).
Otras características	Morfología de las células plasmáticas, índice de marcado y contenido de ADN. Marcadores inmunofenotípicos. Citogenética: hipodiploidia/delección del cromosoma 13. PET: exploración útil para identificar localización extramedular.
Genes	La alteración del gen CKS1B situado en el brazo largo del cromosoma 1 (1q21), se relaciona con una menor supervivencia.
Citocinas	IL6, IGF-1, IL21, TNF α , SDF1 α , VEGF. El incremento de estas moléculas induce angiogénesis con el consiguiente crecimiento del tumor.

Tabla II.11. Criterios a utilizar para establecer un pronóstico.

II. B. REPERCUSIONES ORALES DEL PACIENTE CON MIELOMA Y DEL TRATAMIENTO APLICADO PARA SU CONTROL.

II.B.1. MANIFESTACIONES ORALES DEL MIELOMA.

La boca es una zona donde frecuentemente se producen lesiones, durante el curso de las hemopatías. Las primeras investigaciones sobre las manifestaciones bucales, fueron realizadas por Glickman y Smulow, en 1941, quienes fundamentalmente describieron, los cambios gingivales producidos por la enfermedad (150, 151).

Las manifestaciones orales del MM han sido descritas por numerosos autores en la literatura. Su presencia en los maxilares es muy común, sin embargo las lesiones orales rara vez aparecen como manifestación primaria de la enfermedad (en un 12-15% de los casos de mieloma) y se pueden observar hasta en el 30% de los casos (149). Suelen ser lesiones osteolíticas en los maxilares que ocasionalmente se presentan como fracturas patológicas, parestesias, disfunción de la articulación temporomandibular (ATM) y tumoraciones de los tejidos blandos de la boca (8, 149). También se reportan casos de disfagia, trismus, épulis, movilidad dentaria, sangrado, hemorragias postextracción, depósitos de sustancia amiloide en lengua, anestesia labio inferior y parálisis facial, ulceraciones y aumento de volumen óseo. (149, 149-154), y las consecuencias clínicas más prevalentes son el dolor dental, oral o facial y desviaciones mandibulares (149).

La clínica más frecuente es el dolor persistente en el hueso, especialmente en las zonas afectadas, una historia de infección recurrente, fiebre, fatiga, alteraciones hematológicas, nefropatía y arteritis temporal (149, 155). Más del 30% de los pacientes con MM tienen tendencia a desarrollar estas lesiones osteolíticas en la mandíbula antes mencionadas (156).

Las lesiones maxilares son más frecuentes en la región posterior de la mandíbula y el dolor en los maxilares puede ser el síntoma inicial de la enfermedad. Estas lesiones aparecen en la radiografía oral como áreas radiolúcidas, bien definidas, únicas o múltiples, sin refuerzo periférico, que muestran tendencia a confluir y dar imágenes con septos o en “pompas de jabón” (149). Según algunos autores, desde el punto de vista radiológico, el MM puede exhibir tres aspectos radiológicos distintos en el sistema esquelético, incluyendo los maxilares: hueso sin alteración aparente; múltiples áreas radiolúcidas y rarefacción ósea generalizada y alteraciones osteoporóticas (156).

Ocasionalmente ha sido descrito un patrón de destrucción periodontal múltiple, reabsorción radicular externa y la superposición de imágenes radiolúcidas en los ápices radiculares simulando quistes inflamatorios apicales (149). Por otra parte, un patrón radiológico no usual de áreas radiolúcidas, con márgenes no bien definidos lo harían difícilmente distinguible de una metástasis ósea (149). Los tumores extramedulares de células plasmáticas pueden también aparecer en la faringe oral (2).

II.B.2. COMPLICACIONES ORALES DERIVADAS DEL TRATAMIENTO DEL MIELOMA.

Los pacientes que sufren un proceso neoplásico, presentan una serie de condicionantes que pueden empeorar su estado de salud bucodental, ya sea por su enfermedad o por el tratamiento al que se les somete (17, 156-158).

El tratamiento del MM con RT y QT puede acarrear serias complicaciones orofaciales como resultado de interacciones complejas entre múltiples factores.

La acción citotóxica de los medicamentos, tanto radio como quimioterápicos, afecta también a las células de los tejidos de la cavidad bucal. Estos fármacos, ejercen su efecto mediante la supresión selectiva de subpoblaciones específicas de linfocitos T, lo cual interfiere en la producción de linfoquinas e interleuquinas (159). El resultado es la lesión letal o subletal de los tejidos orales, la atenuación de los sistemas inmunitarios y de otros sistemas de protección, y la interferencia con el proceso normal de curación (160).

No hay fármacos ni protocolos eficaces que eviten los efectos secundarios. Sin embargo, la eliminación de infecciones dentales preexistentes (periapicales, periodontales y de las mucosas), la instauración de protocolos integrados de higiene bucodental y la reducción de otros factores que puedan afectar la integridad de la mucosa oral, (el trauma físico de los tejidos orales), pueden reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones orales en el paciente con mieloma (161).

Además de las complicaciones propias de la neoplasia hematológica subyacente, los pacientes que van a ser sometidos a TPH, pueden presentar un mayor número de alteraciones

orales como consecuencia, tanto del tratamiento de su enfermedad, como del régimen de acondicionamiento antes del trasplante (7, 17).

Las complicaciones orales han crecido en importancia en los últimos años. Según Sonis y cols. (7), es debido a tres circunstancias: a la combinación de distintos agentes quimioterápicos, a la asociación de QT y RT en muchos regímenes de acondicionamiento, y por último, al uso de factores estimulantes de la hematopoyesis, que permite controlar mejor la neutropenia del paciente, y así las dosis de fármacos administradas son menos limitadas.

II.B.2.1. COMPLICACIONES ORALES TRAS LA ONCOTERAPIA.

La RT da lugar a reacciones indeseables que se manifiestan durante o tras el tratamiento y que se derivan del daño causado por la radiación a los tejidos normales situados en el campo de irradiación. Estos incluyen mucositis, candidiasis, disgeusia, caries por radiación, osteoradionecrosis, necrosis de tejidos blandos, pérdida de soporte periodontal, trismo, xerostomía y halitosis. (162-166)

Los efectos secundarios de la radiación se pueden dividir en tres grupos: agudos, que se manifiestan durante o inmediatamente tras el tratamiento; diferidos precoces, aparecen entre pocas semanas y hasta 2-3 meses luego que se completa la RT (166) y tardíos, que se desarrollan meses o años tras la terapia (165).

Las complicaciones que aparecen tras la administración de la RT dependerán de la dosis total, del volumen diana, del fraccionamiento de la dosis total, de la asociación con otras terapias y del estado del paciente y su edad (17, 162, 166, 167).

A diferencia de la QT, la lesión por irradiación es específica al sitio anatómico de aplicación, estando la toxicidad, localizada en los volúmenes de tejidos irradiados. Las

lesiones provocadas por la radiación, también difieren de las modificaciones producidas por la QT, en que el tejido irradiado, tiende a manifestar lesiones permanentes, que ponen al paciente en continuo riesgo de padecer secuelas bucodentales (162, 167).

Por su parte, la QT puede afectar a la cavidad oral de dos formas distintas (9):

Acción tóxica directa: se debe a la acción indiscriminada de los citostáticos sobre el ciclo de reproducción celular. Esto, puede dar lugar a ulceraciones bucales e hiposialia, por afectación del epitelio y del parénquima glandular respectivamente (9). Según otros autores (17), no existen datos concluyentes, en relación a los efectos directos de los fármacos citostáticos sobre el parénquima glandular.

Acción tóxica indirecta: causados por efectos secundarios no orales, que afectan secundariamente a la cavidad oral, como la mielodepresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección (160). Dan lugar a diátesis hemorrágicas y al aumento de la susceptibilidad a infecciones (9, 17, 168).

Así mismo, las complicaciones pueden ser agudas (aparecen durante la terapia) o crónicas (aparecen meses o años después de la terapia). En general, la QT causa efectos secundarios agudos que se resuelven tras discontinuarse la terapia y recuperarse los tejidos lesionados (160).

Las principales complicaciones bucales asociadas con QT, resultan de una interacción compleja entre múltiples factores, y pueden ser, mucositis (9, 16, 17, 163, 169-171), xerostomía (9, 16, 164, 171), infecciones bacterianas, fúngicas y víricas (9, 16, 17, 168, 170-172), diátesis hemorrágicas (9, 16, 17, 170, 171) y otras como ulceraciones, hipertrofia y sangrado gingival espontáneo y neuropatía (72, 173, 174).

Como ya se ha mencionado, los factores de riesgo de las complicaciones orales, pueden producirse por el daño directo a los tejidos orales, secundario a la QT, y por el daño indirecto debido a la toxicidad regional o sistémica, estando la frecuencia y severidad de las complicaciones orales directamente relacionadas con el grado y el tipo de la complicación sistémica (160, 171), por su parte, también estarán relacionadas con las dosis y el tiempo que dure la administración (171, 175, 176) la edad y el nivel de higiene bucodental antes y durante la terapia (171).

II.B.2.1.1 EFECTOS COMUNES

a) Mucositis

La mucositis oral se describe como una reacción inflamatoria a los fármacos quimioterápicos o a la radiación ionizante, que se produce por la destrucción de los queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio (177) y se manifiesta característicamente como un eritema o ulceración de la mucosa, frecuente y dolorosa, y que aparece después del inicio de la QT, con una duración de varios días, pudiendo verse exacerbada por factores locales (160).

Su manifestación clínica puede variar desde el eritema o las ulceraciones locales hasta la pérdida total del epitelio con hemorragias secundarias e intenso dolor, lo que puede dar lugar a (13, 15, 178, 179-183):

- Dificultad para la nutrición del paciente
- Limitación de la comunicación del enfermo
- Perturbación para la administración de medicamentos vía oral

Todo esto supone una disminución de la calidad de vida del paciente y un aumento del gasto hospitalario (13, 184-187).

Presenta una prevalencia que oscila entre el 30-85%, y es una de las causas más importantes de morbilidad tras la administración de QT/RT (188). Es el efecto secundario agudo más frecuente en pacientes irradiados en cabeza y cuello (165). En los pacientes que reciben QT y/o RT se ha reportado una incidencia de mucositis oral a nivel mundial de 75 a 100% (189, 190).

En la aparición de mucositis oral intervienen diversos factores que incluyen procesos biológicos complejos mediados por una serie de citoquinas inflamatorias, el efecto directo del fármaco quimioterápico o de la radiación en el epitelio basal, el tejido conectivo y el medio ambiente microbiano oral (189). Pautas de QT en las que intervengan Cy, ara-C, MLF, Bu, 5-fluoracilo o MTX, se asocian a una mayor incidencia de mucositis (33-100%) (188).

Además del tratamiento oncooterápico, la aparición de mucositis está relacionada con otros factores como la edad del paciente, el déficit de higiene oral (13, 191-193), la existencia de anemia, la presencia de prótesis, el consumo de tabaco, el tipo de neoplasia y el estado sistémico del paciente: diabetes, insuficiencia renal, trasplante de órganos... (194)

Afecta a todo el tracto gastrointestinal y, en concreto, la mucositis oral origina dolor, disfagia y predispone al paciente al desarrollo de infecciones locales y sistémicas, principalmente por *Candida albicans* (99, 165, 188).

Se presenta como eritema, atrofia, ulceración con o sin pseudomembranas, sangrado, dolor y/o ardor que aparecen 7-10 días tras el inicio del tratamiento (165, 177, 190) y duran hasta 2, 3 o incluso 6 semanas después de finalizadas las dosis en el caso de la RT (165, 177). Puede presentar diferentes grados de afectación, desde un mínimo eritema, edema o sensación de quemazón (figura II.2), hasta grandes y dolorosas úlceras que dificulten seriamente la

alimentación del paciente. Fundamentalmente diferenciamos dos tipos de mucositis, la eritematosa, que aparece a los cinco o seis días después de la QT, aunque en algunos casos puede aparecer antes (tres días) y la ulcerativa, que es más grave y aparece a los siete días del inicio del tratamiento antineoplásico (194).

Cuando la aparición de mucositis es secundaria a la QT, se localiza fundamentalmente en epitelio no queratinizado (paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de los labios, cara ventral de la lengua y suelo de la boca). Si aparece tras la administración de RT, la lesión afectará toda el área de irradiación (188).



Figura II.2. Palatitis y glositis secundaria al tratamiento.

b) Xerostomía.

La xerostomía es un síntoma consistente en una sensación de sequedad bucal, y está causada por una reducción en la secreción de las glándulas salivales (160). Su origen está en el compromiso vascular por afectación de los pequeños vasos que rodean las unidades funcionales salivales. Se produce una atrofia y necrosis de las células acinares y ductales, con

cambios en el tejido conectivo (177). Por lo tanto, se ve alterado (temporalmente en el caso de la QT y de dosis bajas de radiación (177, 195) y permanentemente en el de irradiaciones más intensas (dosis acumulativas superiores a 60 Gy) (7, 17, 157, 177, 194, 196-198)), el mecanismo cuantitativo y cualitativo de producción de la saliva, reduciendo la amilasa salival y la IgA, y aumentando al mismo tiempo la viscosidad salival.

La saliva, además, también se altera cualitativamente y presenta un cambio en el pH hacia la acidez (aumento de Na y Cl, disminución del bicarbonato) con una disminución de la capacidad buffer y una disminución de la secreción proteica (9, 16, 17, 198).

Es responsable de los problemas más frecuentes y duraderos del tratamiento con QT y RT, ya que la función de las glándulas salivales raramente se recupera en el caso de la RT. Su aparición agrava la mucositis, convirtiendo el epitelio oral en más susceptible, tanto al factor traumático como a las posibles infecciones (188). Además, a medio plazo, sería responsable de una mayor incidencia de caries dental sobre todo cervical y radicular. La hiposialia es más acusada tras la aplicación de la RT en el área cervico-facial, ya que la irradiación, incide de forma directa sobre las glándulas salivales. Aparece desde la segunda semana del tratamiento, con dosis superiores a 15 Gy (165, 188). Cuando la xerostomía es secundaria a QT, suele ser transitoria y reversible (9, 195), y va precedida de una sensación de gusto metálico y de disgeusia. (16, 188).

La radiación afecta tanto a la cantidad de saliva como a su composición, y el daño depende de la dosis de radiación, el volumen de tejido glandular irradiado y la naturaleza de la glándula salival irradiada (165).

Como ya se ha mencionado, la composición de la saliva también cambia, encontrándose un aumento de la viscosidad, cambios en el pH con reducción de la capacidad tampón, alteración de la concentración de electrolitos, cambio de los sistemas antibacterianos inmunes y no inmunes y una reducción en la secreción de bicarbonato (177). Así mismo, se producen cambios en la flora bucal sobre todo a los tres meses postradioterapia con aumentos en las colonias de streptococcus mutans, lactobacillus y cándidas (177).

Previamente a la presentación de sequedad bucal y a la mucositis, puede aparecer disgeusia y glosodinia, debida a la afectación de las papilas linguales por la QT y por la desmielinización de las fibras nerviosas (160). Esto provoca dificultades para tragar, lo que puede ocasionar deficiencias nutricionales que disminuyan la eficacia del sistema inmune, propiciando la aparición de infecciones oportunistas como la candidiasis. Pueden aparecer otros signos y síntomas como: fisuras en las comisuras labiales, labios agrietados, (199) atrofia de las papilas del dorso lingual (lo que conlleva ardor y dolor de boca), intolerancia a las prótesis y aumento de la susceptibilidad a caries e infecciones, especialmente por *Candida* o por virus del herpes (165, 200, 201). También dificultad al hablar, disminución del gusto y aumento del consumo de líquidos (200, 201).

Se ve alterada además, la capacidad de autolimpieza que tiene la boca, dificultando la habilidad de eliminación mecánica de la placa bacteriana, y contribuyendo así a la enfermedad periodontal progresiva y a la caries dental, (7, 197) que se acelera en la presencia de la xerostomía, debido a la reducción de las proteínas antimicrobianas de la saliva y a los cambios en la flora oral (160).

En muchos casos se suele recuperar a los 2-3 meses pero es importante detectarla e intentar minimizarla para evitar el impacto nutricional (165).

Sugiura y cols. (202), llevaron a cabo un estudio en 66 pacientes que habían recibido un TPH, con el objetivo de medir la humedad en la mucosa oral, para corroborar la xerostomía que referían muchos de ellos. Para ello, emplearon, siguiendo las instrucciones del fabricante el Moisture Checker for Mucus (MCM: Life Co., Ltd., Saitama, Japón), que es un analizador (midiendo en %) de la humedad de la mucosa oral, es decir, del porcentaje de agua que se hallaba en el epitelio de la mucosa oral. Concluyeron que los valores fueron muy inferiores en pacientes sometidos a TPH que en el grupo control, demostrando así la sequedad bucal, y que es un excelente método para valorar la necesidad de emplear sustitutos salivales u otros tratamientos encaminados a corregirla.

Laaksonen M y cols. (203), encontraron que la hiposialia es un afecto adverso común tras el TPH, pero que se debe considerar reversible.

En un estudio realizado por Brand y cols. (204), se observó que los pacientes a los que se les había realizado un TPH, presentaban una xerostomía más severa que el grupo control, y además, había una correlación estadísticamente significativa entre ésta y otras complicaciones orales como el bruxismo, el dolor de la mucosa oral, alteración del sentido del gusto, limitación de la apertura bucal, dolor dental tras estimulación por frío, etc...

c) **Infecciones**

Las infecciones bucales se consideran una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con neoplasias hematológicas. Entre los factores de riesgo se han señalado la neutropenia, el estado nutricional y una salud bucal inadecuada (188). La QT produce una neutropenia aproximadamente a los siete días de su inicio, por lo que las

infecciones durante este período (bacterianas, fúngicas y reactivaciones del VHS entre otras) constituyen una de las complicaciones más graves (205).

Otro de los grandes problemas de la RT/QT es que, al originar mucositis y úlceras bucales, altera las barreras mucosas primarias que protegen al organismo de la invasión de los microorganismos (9). La afectación de la función salival puede elevar también el riesgo de infección de origen oral.

Entre las infecciones secundarias más importantes encontramos la candidiasis que se produce por los factores mencionados anteriormente y además por la antibioticoterapia pautada durante la neutropenia prolongada, que altera la flora oral creando un ambiente favorable (206) y las infecciones víricas (207), siendo las más frecuentes las del grupo del herpes virus, bien como resultado de una reactivación de un virus latente o como una nueva infección. (177) También aparecen infecciones bacterianas en la mucosa oral (190). Al igual que con otras infecciones, el riesgo de diseminación sistémica, morbilidad y mortalidad aumentan con el grado de inmunosupresión (177).

d) Disgeusia

La mayoría de los pacientes sometidos a oncoterapia experimentan de forma temprana una pérdida parcial o completa del sentido del gusto (208) disminuyendo exponencialmente en el caso de la RT, desde una dosis total acumulada de 30 Gy (3 semanas). En el caso de la RT, esta pérdida del sentido del gusto está producida por la afectación de la radiación sobre las células de los corpúsculos gustativos de las papilas linguales pero también se refuerza en el momento en que comienza la hiposialia con pérdidas discretas de tasas de flujo salival (177) y suele aparecer en los primeros 15 días tras el tratamiento radioterápico (9, 209). En el caso de la QT, se atribuye tanto a la xerostomía como a las sobreinfecciones, a un daño

neurotóxico directo sobre los receptores del gusto y el propio condicionamiento psicológico del paciente (165, 177). Estas células de los botones gustativos suelen regenerarse en unos cuatro meses aunque el grado de afectación de un paciente a otro varía ampliamente.

Sin embargo, estas alteraciones casi siempre son transitorias para ambos tratamientos y el sentido del gusto vuelve a aparecer gradualmente recuperando niveles anteriores aproximadamente hasta un año después de finalizada la RT y unas semanas después en el caso de la QT (177). Por lo tanto, no es necesario un tratamiento específico para esta alteración si bien se deben tener en cuenta algunas consideraciones que serán expuestas más adelante.

II.B.2.1.2 EFECTOS DE LA RADIOTERAPIA

La **caries por radiación** deriva de los cambios en el flujo y la composición salival mencionados anteriormente, y del aumento de la cantidad de bacterias cariogénicas, que descalcifican el esmalte rápidamente. Las caries dentales que aparece en pacientes tras la RT son agresivas y persistentes y se muestran en individuos que nunca habían mostrado predisposición a estas lesiones (177). Las lesiones suelen aparecer hacia los tres meses de finalizadas las dosis de radioterapia, se presentan como caries rampantes, que se extienden por todas las superficies dentarias cambiando su color y translucidez (165, 177).

La **osteorradionecrosis (ORN)** es la complicación más seria e importante de la RT, manifestándose entre 6 meses y 5 años después de dicho tratamiento. Es una necrosis aséptica que se produce debido a la muerte de las células óseas irradiadas, que ya no pueden dividirse tras un estímulo traumático como una extracción dental, una cirugía o incluso una prótesis mal adaptada (165). Se define como una o varias áreas de hueso necrótico expuesto en el proceso alveolar maxilar o mandibular que no cura durante al menos 3 meses en ausencia de

tumor local. Se presenta con una incidencia media entre el 2-10% de los pacientes y los pacientes con sus dientes naturales tienen más posibilidades de desarrollar ORN (165, 166).

La pérdida de la vitalidad ósea tiene lugar como consecuencia de la lesión de los osteocitos, osteoblastos y osteoclastos (210). Además, la RT, produce lesiones en los vasos los cuales pueden llegar a ocluirse por la lesiones en las paredes o bien por trombos a consecuencia de las alteraciones vasculares. En los vasos se produce una hialinización y fibrosis de la pared, es decir, una sustitución de la estructura normal de la pared del vaso por fibrosis y tejido hialino, por ello, la pared vascular no funciona, se estrecha la luz vascular por donde pasa el flujo sanguíneo y causa la necrosis del tejido que debiera ser irrigado por los vasos alterados (166). También, la vascularización del periostio disminuye, lo cual es importante en un hueso denso y mal vascularizado como es la mandíbula (165, 210). El tejido se vuelve hipovascular, hipocelular e hipóxico, y el proceso radionecrótico se inicia como una ulceración de la mucosa alveolar con una exposición de hueso necrótico de color marrón. Se pueden producir fracturas patológicas y sobreinfecciones, y puede aparecer dolor, trismo, fístulas cutáneas y posible pérdida sustancial de hueso estructural de manera espontánea o más frecuente, después de un trauma (por lo general, extracciones dentales) (160, 165, 166). Esta situación es crónica, progresa gradualmente y se vuelve más extensa y dolorosa. Radiológicamente se observan áreas radiotransparentes irregulares y áreas de una radioopacidad anormal que indican la presencia de secuestros óseos (165).

Entre los factores que incrementarían su aparición están, la edad avanzada; las dosis totales superiores a 65 Gy; la inclusión de la mandíbula en el campo irradiado; el Hiperfraccionamiento de las dosis y la combinación entre la RT externa y braquiterapia (177).

En su evolución, las lesiones pueden ser de tipo crónico persistente o bien progresar de forma activa hacia una fractura patológica (177).

En el estudio llevado a cabo por Nabil y Samman (211), se pone de manifiesto una incidencia de ORN tras extracciones dentales en pacientes previamente sometidos a radioterapia de un 7% y el mayor riesgo lo presentan los pacientes que han recibido más de 60 Gy, en extracciones de dientes mandibulares incluidos en el campo de irradiación.

El **trismo**, o reducción de la apertura oral (menor de 20 mm) se puede producir tras 3-6 meses postradiación. Es provocada por la fibrosis de los músculos masticatorios y de la ATM (177) aunque el mecanismo por el cual se produce no está totalmente claro. Se cree que se desarrolla en tres fases: una inicial inflamatoria inespecífica, una fase celular fibrótica y una fase de remodelación y densificación de la matriz. Esto da lugar a una fibrosis con pérdida de flexibilidad y extensión (165, 177, 75, 212).

II.B.2.1.3 EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA

a) Alteración del sangrado

La alteración de la hemostasia es un fenómeno relativamente común en algunas enfermedades neoplásicas, sobre todo en las que afectan al tejido linfohematopoyético. La posibilidad de que un paciente con cáncer sufra una hemorragia en la cavidad bucal, estaría en función de la trombopenia ocasionada tanto por la enfermedad de base, como por la trombocitopenia o coagulopatía debida a la QT, (188, 213), pudiendo observarse sangrado espontáneo cuando las plaquetas son $< 30.000 \text{ Ud}/\mu\text{l}$, en presencia de gingivitis o periodontitis preexistente (160, 177). Esto es lógico, pues incluso con la función hematológica normal, la

higiene bucodental habitual (cepillado y limpieza con hilo dental), puede provocar sangrado gingival en pacientes con gingivitis y periodontitis preexistentes (160, 177).

La manifestación oral puede ser leve, como petequias en los labios, el paladar blando o el suelo de la boca, o bien severo como la hemorragia gingival persistente o el sangrado por las úlceras provocadas por el VHS en pacientes con trombocitopenia grave (160). También pueden aparecer lesiones purpúricas en la mucosa bucal, semejantes a equímosis cutáneas (175).

b) Neurotoxicidad

La neuropatía es un problema habitual en los pacientes que reciben intervenciones para el manejo de diversas neoplasias (214). Ciertos quimioterápicos pueden causar neurotoxicidad directa, apareciendo dolores mandibulares profundos y pulsátiles. Se puede manifestar también como un dolor dental de brusca instauración, que afecta en forma de dolor profundo con latidos, preferentemente a la región molar de la mandíbula y en ausencia de patología pulpar. También, pueden aparecer parestesias de las estructuras inervadas por la segunda y tercera rama del nervio trigémino (215).

Ocasionalmente pueden apreciarse periodos de hipersensibilidad dental, varias semanas o meses tras la finalización de la quimioterapia; en este caso la aplicación tópica de flúor o desensibilizantes limitarán la incomodidad (160, 177).

II.B.2.2. COMPLICACIONES ORALES TRAS EL TPH.

Como ya se ha comentado con anterioridad, las complicaciones orales son uno de los principales problemas de la terapia de los pacientes con cáncer. Un 40% de los pacientes que

reciben QT, y hasta un 76% de los pacientes con TPH desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: la mucositis, la infección local, el dolor y la hemorragia (194).

Si bien, la mayoría de las repercusiones bucodentales son provocadas por la terapia de acondicionamiento o tratamiento de inducción con QT y RT, también aparecen algunas directamente relacionadas con el TPH como son las infecciones o las alteraciones bucodentales derivadas de la EICH. Por su importancia, se mencionarán estas últimas.

En cuanto a la EICH aguda, las manifestaciones bucodentales, aparecen en el 80% de los pacientes (216). Éstos suelen presentar lesiones en la mucosa bucal siendo la primera alteración que aparece, una serie de estrías blanquecinas, que recuerdan al liquen plano, o bien lesiones y dolor oral (217). Otra manifestación es la xerostomía (200). Es frecuente también la aparición de ulceraciones, que suelen ser muy dolorosas, deteriorantes y que dificultan la alimentación y la deglución (200, 218). En el caso de la EICH crónica la manifestación fundamental en este área será la aparición de mucositis y/o xerostomía. En el caso de la EICH, será importante hacer un diagnóstico diferencial con lesiones similares aparecidas por QT y/o RT (102).

Probablemente una de las partes más importante del tratamiento de la EICH es la profilaxis, que se realiza mediante la administración de fármacos inmunosupresores o mediante la eliminación de los linfocitos T procedentes del donante, aun así en muchos casos no es suficiente, por lo que será necesario tratamiento, que inicialmente se realiza con corticoides a altas dosis y cuando estos fallan, se administran anticuerpos monoclonales anti linfocitos T o anti-receptor de la IL-2. (5, 99)

Por otro lado, en un estudio, realizado por Vaughan y cols. (11) sobre una muestra de 259 pacientes trasplantados, se encontró que la anomalía dental más frecuente fue la caries,

presentándola un 51% de los enfermos examinados. Concluyeron que este fenómeno tiene un origen multifactorial: los efectos de la radiación sobre la secreción salival; las dietas ricas en carbohidratos que reciben a veces estos pacientes; las dificultades higiénicas debidas a la mucositis (provocada por el acondicionamiento) y la disminución de la elasticidad (fibrosis) de los tejidos periorales, que dificulta la apertura bucal.

También, las infecciones crónicas de la pulpa dental y de los tejidos periodontales, pueden ser focos de infección sistémica, en periodos de mielosupresión en pacientes oncológicos (215). Este es el caso de los pacientes que reciben tratamiento de acondicionamiento para el TPH. De ahí, la necesidad de una vigilancia dental continua durante el periodo pretrasplante, y la adecuada interrelación, entre el equipo que llevará a cabo la intervención y el odontólogo.

II.B.2.3. COMPLICACIONES ORALES DEL TRATAMIENTO DE SOSTÉN. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES POR BIFOSFONATOS.

II.B.2.3.1. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

A partir del año 2003 se empezaron a detectar casos de ONM asociados al uso de los BF (219), y en los años sucesivos, estos casos aumentaron. Los autores que los reportaron señalaban que estaban empezando a atender pacientes con un cuadro clínico similar al de la ORN o necrosis de los maxilares producida por la radioterapia; pero con la característica de que estos pacientes no habían recibido ningún tratamiento de RT en la zona de cabeza y cuello, y sí estaban en tratamiento con BF (124). Eran lesiones de evolución tórpida e insidiosa, resistentes al desbridamiento y tratamiento quirúrgico de las mismas. Se habían presenciado casos de necrosis de los maxilares asociados a la QT 20 años antes, pero esos casos se solucionaban con una breve interrupción de la QT y un desbridamiento local del

hueso necrótico. Fue en 2002 cuando comenzaron a ver casos que ya no respondían al tratamiento quirúrgico y que eran pacientes que tomaban BF. Ésta es, básicamente, la diferencia entre las lesiones asociadas simplemente a la QT y las asociadas a los BF (124). En estas publicaciones, el 95% de los casos se manifestaron en pacientes con neoplasias que recibían tratamiento con zoledrónico y pamidrónico por vía IV a dosis elevadas (220). Estudios posteriores, pusieron de manifiesto que la frecuencia de ONM aumenta ligeramente en pacientes con antecedentes de extracción dental (122).

El aumento en el número de casos a lo largo de los años puede deberse a dos factores, primero, la incidencia de ONM ha aumentado dramáticamente como sugieren algunos autores, y el segundo, el reconocimiento de esta patología, lo que influye en el diagnóstico de la misma. Hay autores que han informado de un aumento constante de la frecuencia de esta enfermedad con el tiempo (219).

En cuanto a la razón de la localización específica en los huesos maxilares, se ha propuesto que las inflamaciones periodontales, abscesos dentales, y los tratamientos dentales aumentarían la tasa de recambio óseo en los maxilares, provocando un mayor depósito de BF a este nivel, lo que alteraría la respuesta del hueso frente a las agresiones. También podría influir el hecho de que las arterias de la mandíbula sean terminales lo que también sirve para explicar la aparición de la osteonecrosis (122, 124). En la cavidad oral, el maxilar y la mandíbula están sujetos al estrés constante de las fuerzas masticatorias. Por ello, en la boca se producen microfracturas a diario. Teóricamente, en los pacientes que toman BF estas alteraciones no se reparan, asentando las bases para que pueda ocurrir la osteonecrosis. Esta necesidad de reparación y remodelado óseo aumenta muchísimo cuando hay alguna infección en los maxilares, y/o cuando se realiza una extracción dental (ver figuras II.3 y II.4) (124, 125).



Figura II.3. Paciente en tratamiento con BF. Fotografía tomada días después de una extracción.



Figura II.4. ONM en el mismo paciente de la imagen anterior, semanas después de la extracción.

Se trata por tanto de una osteomielitis crónica de evolución lenta y tórpida y, a diferencia de la ONM asociada a los antineoplásicos, no tiende a la curación (124). Presenta un curso insidioso, y es resistente al desbridamiento y tratamiento quirúrgico (122), aparece en pacientes que recibieron o están recibiendo tratamiento con BF, que presentan una o varias lesiones ulceradas en la mucosa de los procesos alveolares, con exposición del hueso maxilar o mandibular (ver figura II.5) (124). También pueden existir casos sin exposición ósea, con dolor o fístulas con descarga purulenta (128), que deben ser considerados como candidatos para realizar un estudio más detallado. El hueso expuesto presenta un aspecto necrótico, la

lesión se presenta a veces de forma espontánea o, más frecuentemente, tras un antecedente de cirugía dento- alveolar (especialmente exodoncias) y hay ausencia de cicatrización durante un periodo de al menos 6 semanas. Es obvia, también, la apreciación de que hay ausencia de tratamiento de RT en la zona de los maxilares (124, 219).



Figura II.5. Paciente con ONM secundaria a traumatismo por prótesis.

La American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), define a la ONM por BF como un área de hueso expuesto en la región buco-maxilar que persiste durante más de 8 semanas después de su identificación, en un paciente que esta o estuvo recibiendo tratamiento con BF y en ausencia de radiación previa en la región craneofacial (129).

El diagnóstico diferencial de la osteonecrosis asociada a bifosfonatos incluye la osteítis alveolar, osteomielitis infecciosa, patología periapical, osteorradionecrosis, actinomicosis, carcinoma de células escamosas y metástasis óseas, entre otras entidades (128).

La Asociación Americana de Cirugía Oral y Maxilofacial (AAOMS) por sus siglas en inglés) clasifica a los factores de riesgo para padecer ONM asociada con BF de la siguiente manera (Tabla II.12) (126):

FACTORES DE RIESGO PARA PADECER ONM POR BF	
Relativos al tipo de bifosfonatos	Por vía intravenosa tienen mayor riesgo. Por vía oral el riesgo se relaciona con el tiempo de tratamiento.
Factores de riesgo local	Cirugía dentoalveolar, anatomía local y enfermedades orales concomitantes.
Factores sistémicos y demográficos:	Edad: cada década que pasa aumenta el riesgo en 9%. Raza: la caucásica tiene mayor riesgo. Cáncer: mayor riesgo en el MM.
Otros factores de riesgo	Corticoesteroides, tabaquismo, alcoholismo, QT y pobre higiene oral

Tabla II.12. Factores a tener en cuenta para evaluar el riesgo de ONM (126)

Se diferencian varios estadios de esta patología (124):

Estadio 0: pacientes que no tienen evidencia clínica de hueso necrótico pero que presentan síntomas o hallazgos clínicos o radiográficos inespecíficos (odontalgia sin explicación dental; dolor sordo en mandíbula que se puede irradiar a la articulación temporomandibular; dolor sinusal; alteración de la función neurosensorial; pérdida de dientes sin explicación periodontal; fístula sin necrosis pulpar por caries; pérdida o reabsorción de hueso alveolar no atribuible a periodoncia; hueso esponjoso denso; persistencia de hueso sin remodelar en los alveolos tras exodoncia; engrosamiento de la lámina dura y disminución del espacio del ligamento periodontal; estrechamiento del canal mandibular.

Estadio 1: exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico. Ambos serían asintomáticos (219).

Estadio 2a: exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. Se controla con tratamientos conservadores y no progresa.

Estadio 2b: exposición ósea con hueso necrótico o bien una pequeña ulceración de la mucosa oral sin exposición de hueso necrótico, pero con síntomas. Dolor e infección de los tejidos blandos/hueso. No se controla con tratamientos conservadores y progresa la necrosis o bien los signos infecciosos derivados de ella.

Estadio 3: exposición ósea. Hueso necrótico. Dolor, infección y uno o más de estos signos: fractura patológica, fístula extraoral u osteolisis que se extiende al borde inferior.

Hasta la fecha, el pronóstico es desfavorable porque son muchos los factores que intervienen en este padecimiento y tampoco se ha encontrado un esquema de tratamiento eficaz. Los esfuerzos se dirigen a la prevención, y en los pacientes que ya la padecieron se plantea un grupo de medidas de sostén encaminadas a controlar la higiene bucal y prevenir las complicaciones (126).

II.C. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS EN EL PACIENTE CON MIELOMA.

Todos los pacientes con cáncer, deberían someterse a una exploración bucodental antes del inicio de la terapia oncológica (RT y QT), pues el tratamiento de la enfermedad bucodental pre-existente o concomitante, es esencial para minimizar las complicaciones generales en esa población (9).

En la historia clínica médica deben indicarse la enfermedad principal; el protocolo de QT (si ya la ha recibido); las alergias, cirugías y otras enfermedades asociadas, así como el estado actual de mielodepresión. La historia clínica dental, debe incluir información detallada sobre hábitos parafuncionales, dientes cariados, prótesis, dientes sintomáticos, etc...Además, se deben explorar la boca, la cabeza y el cuello, y realizar una exploración complementaria radiológica basándonos en la historia y los datos obtenidos (9).

Entre los cuidados preventivos, está fundamentalmente el educar al paciente, resaltando la importancia de un cuidado oral óptimo, para minimizar los problemas bucodentales antes, durante y después del tratamiento. Independientemente del estado hematológico, se recomienda el cepillado dental con pasta fluorada 2-3 veces al día con cepillo blando. La seda dental y los cepillos ultrasónicos solo se permiten, si el paciente esta convenientemente entrenado en su uso. Pacientes con pobre higiene bucodental y/o enfermedad periodontal, pueden usar además, colutorio de clorhexidina en esta fase previa a la QT. Se recomienda el uso de suplementos tópicos de fluoruro de aplicación profesional con pH neutro, preferentemente en forma de barniz, en aquellos pacientes con alto riesgo de caries o xerostomía (9).

II.C.1. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS EN ONCOTERAPIA.

Hay que recordar la tendencia a hemorragias por la trombocitopenia, la posible insuficiencia renal por depósito de inmunoglobulinas anormales, y la tendencia a insuficiencia suprarrenal por el tratamiento con corticoides (9).

A causa del estado de mielodepresión con leucopenia, trombopenia y anemia en grados variables, que se produce en el paciente durante el tratamiento quimioterápico, el tratamiento dental electivo debe completarse antes del inicio de la QT, o bien posponerse hasta que el paciente entre en etapa de remisión de la neoplasia, o cuando los fármacos hayan sido suspendidos (9). Cuando esto no sea posible, se pueden realizar restauraciones provisionales y diferir el tratamiento dental no electivo, hasta que el estado hematológico del paciente sea estable (221). Por lo tanto, no se realizarán tratamientos durante la fase activa de la enfermedad y durante los ciclos de quimioterapia. Se dará siempre cobertura antibiótica antes de los tratamientos, y se solicitará una analítica recuento y fórmula leucocitaria, plaquetas, tasas de inmunoglobulinas y viscosidad (9).

Si surgen emergencias dentales, como infecciones bucales o pulpitis, se debe evaluar el tratamiento dental con el oncohematólogo, que será el que hará las recomendaciones sobre las medidas médicas de apoyo (antibióticos, transfusión de plaquetas, analgésicos, incluso ingreso hospitalario si así lo creyera preciso) (9).

Es primordial conocer el estado hematológico del paciente, por lo que si no se dispone de un análisis reciente, se solicita con carácter urgente una hematimetría con recuento y fórmula leucocitaria, que permitirá tomar decisiones. Para ello, deben tenerse en cuenta los siguientes parámetros, donde se establecen las pautas para el manejo de procedimientos dentales invasores (160):

- Pacientes con líneas de acceso venosas implantadas (p.ej. catéter de Hickman): se recomienda profilaxis antibiótica (riesgo bajo), de forma empírica, porque no hay ninguna evidencia científica que detalle el riesgo de infección de estas líneas después de procedimientos dentales. En cualquier caso, se debe consultar con el oncohematólogo.

- Recuento de neutrófilos:
 - $> 1.000/\text{mm}^3$: no se necesita profilaxis antibiótica pero, en casos de infección y si los neutrófilos están entre $1000\text{-}2000/\text{mm}^3$, se consultará con el oncohematólogo la pauta antibiótica a seguir.
 - $< 1.000/\text{mm}^3$: se difiere cualquier tratamiento dental y si son de emergencia, requieren hospitalización.

- Recuento plaquetario:
 - $> 75.000/\text{mm}^3$: permite un control seguro del sangrado con medidas hemostáticas locales como el uso de celulosa oxidada (Surgicel®) o esponjas de colágeno, suturas y enjuagues con ácido tranexámico al 5% (Amchafibrín®) cada 6 horas durante 2-3 días. No se necesita apoyo antibiótico adicional.
 - $40.000\text{-}75.000/\text{mm}^3$: considerar la transfusión de plaquetas antes de la intervención y 24 horas después de la misma, además de las medidas hemostáticas locales (sutura, hemostáticos, etc...).
 - $< 40.000/\text{mm}^3$: diferir todo tratamiento electivo. En caso de tratamiento dental de emergencia, contactar con el oncólogo para disponer las medidas de soporte (transfusión de plaquetas una hora antes del procedimiento, obtener

inmediatamente un recuento plaquetario, y admisión hospitalaria). Además, se aconseja emplear fármacos hemostáticos.

▪ Hemoglobina:

- > 10 g. /100 ml.: aseguran un proceso de reparación sin complicaciones.
- < 10 g. /100 ml.: la oxigenación de los tejidos será deficiente, pudiendo presentarse también manifestaciones de síndrome anémico, con taquicardia y disnea, que contraindican el tratamiento dental. El hematólogo debe ser consultado, para informarle de los procedimientos bucodentales a realizar, y solicitarle una aplicación de concentrado de hematíes, que normalicen las cifras de eritrocitos y de hemoglobina.

Cada intervención en los pacientes bajo QT debe ser analizada individualmente, considerándose el estado general del individuo, el tipo de medicación y su posología, pero como guía general para realizar cualquier procedimiento quirúrgico odontológico, los valores hematológicos deben ser: leucocitos: 2.000/mm³, neutrófilos: 500/mm³ y plaquetas: 100.000/mm³ (175, 200).

En cuanto al tratamiento de la **mucositis**, la mayoría de los autores coinciden al recomendar: retirar las prótesis removibles, enjuagues bucales libres de alcohol, fármacos protectores del epitelio, anestésicos tópicos, los analgésicos, los antiinflamatorios y los antibióticos sistémicos (177, 222). Y usar otros tales como: Clorhexidina, Aminofostina, agentes antimicrobianos, KGF (Factor de crecimiento de los queratinocitos), sucralfato, narcóticos, laserterapia, analgésicos tópicos, higiene bucodental y pentoxifilina. (15, 179, 184, 185) La clorhexidina tiene un buen espectro de acción tópica antimicrobiana, antiplaca y

antifúngica y el láser de baja intensidad es un método seguro, atraumático y eficiente, que actúa produciendo analgesia temporal y acelerando la cicatrización, siempre que exista colaboración e higiene por parte del paciente (223).

En relación al tratamiento de la **xerostomía**, los pacientes que la padecen, han de mantener una higiene bucodental excelente, para reducir así al mínimo el riesgo de lesiones orales. El flujo salival puede ser estimulado por la ingestión de gomas de mascar y caramelos de limón, ambos sin azúcar. Otros productos que se usan también como tratamientos paliativos son los sustitutos de saliva y sialogogos (177, 200, 201), que alivian temporalmente las molestias, aunque algunos autores discrepan con respecto a la eficacia de estos productos (224, 225).

Con respecto al tratamiento de las **infecciones**, se pueden usar de forma profiláctica los fármacos antibacterianos para descontaminar el tubo digestivo y proteger sobre todo de las infecciones gramnegativas. Se considera que las infecciones por *Candida albicans* en pacientes con cáncer deben ser tratadas con antifúngicos preferentemente azoles, como el Fluconazol, debido a la alta tasa de recurrencia que se encuentra con el tratamiento tópico. Para el manejo de las infecciones víricas se recomienda el empleo de aciclovir (165, 177).

En cuanto a la **disgeusia**, ya se ha mencionado que no es necesario un tratamiento específico para esta alteración si bien se deben variar algo los patrones de alimentación y realizar un consejo dietético con comidas con apariencia agradable debido a que se reduce el apetito en este periodo (177, 75). Hay autores que han aconsejado suplementos de zinc, para ayudar a recuperar el sentido del gusto, con dosis de 100 mg al día (177, 75).

Las **caries**, además del tratamiento restaurador, se recomienda que se traten mediante la aplicación tópica de fluor, bien con fluoruro sódico al 1% o bien fluoruro de estaño al 0.4%

diariamente en cubetas individuales o, aun mejor, con el cepillado con una pasta de alto contenido en fluor, pues así se asegura una mejor remoción mecánica de la placa. También se pueden utilizar aplicaciones de fluorofosfatotixotrópico acidulado al 1.23% durante 4 semanas solo o suplementado por clorhexidina, También se han utilizado colutorios de clorhexidina y recientemente se empezó a usar el barniz de clorhexidina y timol en estos pacientes (9).

Como se ha mencionado, se puede aumentar la resistencia a la caries, usando fluoruros tópicos o fármacos remineralizantes. La eficacia de los productos tópicos puede incrementarse prolongando el tiempo de contacto con los dientes, mediante el uso de férulas de vinilo. A los pacientes que no pueden adaptarse eficazmente al uso de férulas, se les enseña a usar el gel aplicado con cepillos y enjuagues (160).

Con respecto al tratamiento del **trismo**, éste se basará en la administración de relajantes musculares y fisioterapia oral (177).

En relación a las **alteraciones del sangrado**, la interrupción de la higiene bucodental habitual no está aconsejada, ya que aumentará el riesgo de infección oral y sistémica por el acumulo de placa bacteriana y, asimismo, más sangrado (160, 177). Esto apoya la utilidad de los tratamientos dentales previos a la terapia oncológica, con el propósito de reducir o eliminar las condiciones gingivales o periodontales (160).

El tratamiento de elección ante las hemorragias consiste en vasoconstrictores como la Epinefrina tópica, protectores tisulares mucoadherentes tipo Cianoacrilatos que sellan sitios sangrantes y protegen los coágulos formados, y por último fármacos favorecedores de la coagulación como trombina tópica o colágeno hemostático que organicen y estabilicen los coágulos (177).

En cuanto a la **neurotoxicidad**, será importante la exploración oral completa para descartar procesos pulpares agudos o subagudos, en cuyo caso, la labor del odontólogo debe encaminarse al apoyo psicológico del paciente y al control del dolor. Los síntomas suelen remitir una semana después del cese del tratamiento (160, 177).

II.C.2. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS DESPUÉS DEL TPH.

El tratamiento bucodental en el paciente trasplantado, debe hacerse con cautela, al menos durante el primer año post-trasplante, porque, aunque los parámetros hematológicos estén dentro de la normalidad, puede haber aún anomalías funcionales, por lo que deben recibir el tratamiento oportuno cuando tengan una situación inmunológica adecuada, incluyendo la recuperación de la EICH (29).

La aerosolización de residuos y bacterias durante el uso de instrumentos cortantes ultrasónicos o rotatorios de alta velocidad, puede significar un riesgo de neumonía por aspiración para el paciente. Además, las bacteriemias, muchas veces se presentan como resultado de un tratamiento odontológico y su impacto puede llegar a ser importante (29). Por tanto, antes de cualquier tratamiento habrá que valorar la necesidad de administrar antibióticos, inmunoglobulina G (IgG), ajustar la dosis de esteroides o hacer transfusiones de plaquetas (29).

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

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

pueden utilizarse cepillos ultra suaves o post-quirúrgicos. De todas formas, el uso del cepillo suave debe reanudarse en cuanto la mucositis mejore. El cepillo eléctrico y la seda dental son aceptables siempre y cuando, el paciente sea capaz de utilizarlos sin traumatizarse los tejidos; los aparatos irrigadores no están aconsejados. Para el cuidado de los labios se aconseja cremas a base de lanolina en vez de vaselina (226).

El riesgo de tener caries aumenta como efecto secundario de una serie de factores, entre ellos los cambios en la flora cariógena, concentraciones reducidas de proteínas antimicrobianas salivales y pérdida de los elementos mineralizadores. Las estrategias de tratamiento deben dirigirse a cada elemento del proceso de la caries y hay que mantener una higiene bucodental óptima (160).

II.C.3. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE SOSTEN CON BIFOSFONATOS.

Los pacientes que toman BF deben ser informados del riesgo de extraer piezas dentales, lo cual puede llevar a complicaciones serias, entre las que se encuentran ulceraciones en el revestimiento de la boca, infecciones, fracturas de la mandíbula y ONM (127).

La prevención de la ONM por BF es siempre mejor que el tratamiento y el establecimiento de higiene oral meticulosa y la realización de los procedimientos quirúrgicos antes del inicio de la terapia BF es crítico. Oncólogos, médicos generales y dentistas debe ser conscientes de esta grave complicación, que puede ocurrir espontáneamente o después de procedimientos dentoalveolares en las personas en situación de riesgo (219). Con respecto a las precauciones antes de la extracción dental en pacientes que recibieron BF, el estudio más reciente de la Asociación Dental Americana (ADA) en sus recomendaciones no sugiere la suspensión de los BF en estos casos, ya que no existen datos que sugieran beneficio, y además, los BF persisten durante años en el hueso (138). Una vez que ha aparecido, el tratamiento va dirigido a eliminar el dolor, controlar la infección de los tejidos duros y blandos y minimizar la progresión o aparición de la necrosis ósea. El tratamiento quirúrgico se debe retrasar en lo posible, reservándolo para los pacientes en estadio 3 de la enfermedad o con un secuestro bien definido (124).

Cuando en la historia clínica detectamos que el paciente consume BFs debemos indagar acerca de: duración del consumo, indicación, dosis, vías de administración, forma de ingesta y evaluar los posibles factores de comorbilidad (129).

Como se menciona, se barajan diferentes opciones aunque aún no existen estudios bien diseñados para el tratamiento de la ONM asociada por BF, hay ciertas medidas que pueden ayudar a prevenirla o a controlarla (127).

PROTOCOLOS DE PREVENCIÓN EN EL TRATAMIENTO CON BF	
<i>Prevención en pacientes que serán tratados con BF</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estudio de imágenes, como ortopantomografías y/o radiografías periapicales. 2. Instalación de medidas preventivas acordes al paciente. 3. Dar información exhaustiva al paciente. 4. Controles odontológicos periódicos (cada 6 meses). 5. Eliminar abscesos y dientes en mal estado no recuperables (más de 30 días antes del tratamiento). Tratar las infecciones bucales activas. Extraer piezas retenidas que estén en posición submucosa, piezas no restaurables y las que periodontalmente están muy comprometidas. 6. Rehabilitación de los dientes recuperables. Realizar endodoncias y restauraciones de piezas con caries activas. 7. Los terceros molares incluidos, recubiertos de hueso y mucosa pueden dejarse, si no es así deben ser objeto de un procedimiento de endodoncia. 8. Realizar remodelado de rebordes filosos, y torus prominentes, para evitar ulceraciones mucosas. Los torus pequeños no requieren extirpación, los grandes y multilobulados sí deben extirparse. 9. Identificar posibles factores irritativos (ej.: protéticos) que puedan provocar ulceraciones mucosas con exposición ósea, realizando la exploración minuciosa de los rebordes. Examinar las prótesis del paciente y asegurar su ajuste. 10. Ortodoncia: más allá de ser tratamientos a largo plazo y de no estar netamente comprobado, es de suponer, que el movimiento dentario puede verse enlentecido o detenido. 11. Exploración y tratamiento periodontal y periimplantar. 12. Dar información acerca de la higiene diaria de la boca. Enseñanza

	<p>de medidas de higiene rigurosa.</p> <p>13. Los antibióticos profilácticos no están indicados, excepto en los casos que se requiera específicamente por alguna afección previa.</p> <p>14. Recordar la necesidad de tratamiento complementario de vitamina D y calcio, necesarios en pacientes que recibirán bifosfonatos.</p>
<p><i>Prevención en pacientes que recibieron BF</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mantener una higiene oral excelente. 2. Revisar y reajustar las prótesis removibles. Evitar el uso de implantes. 3. Realizar revisiones y limpiezas frecuentes (enjuagues con clorhexidina al 0.12%). 4. Tratamiento intensivo de las infecciones dentales con procedimientos no quirúrgicos. 5. Si está indicada la extracción por excesiva movilidad dental, comenzar con tratamiento con antibióticos e informar al paciente del riesgo de osteonecrosis (126). Hacer hincapié en la asepsia, utilizar los instrumentos adecuados, realizar una minuciosa exploración visual y táctil del alveolo post extracción, constatando la formación del coagulo para minimizar la probabilidad de infección, evaluar la posibilidad de protección del área intervenida y no dejar espículas óseas que puedan llegar a provocar úlceras por trauma a futuro (129).

Tabla II.13. Protocolos de prevención en el tratamiento con BF (126, 129)

En el caso de que hayan aparecido las lesiones se barajan diferentes opciones:

RECOMENDACIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA ONM ASOCIADA A BF
<p>1. Evitar cualquier maniobra quirúrgica (curetaje o desbridación de la zona.) El tratamiento quirúrgico sólo debe considerarse cuando fracasa el tratamiento conservador, y debe limitarse a secuestrectomías a demanda, retirando el menor hueso posible y preservando el periostio.</p> <p>2. Si se requiere cirugía deben administrarse antibióticos durante al menos 10 días.</p> <p>3. Debido a que los bifosfonatos permanecen en los huesos durante largos periodos y que muchos pacientes dependen de ellos, la suspensión del tratamiento o la sustitución por otro tipo de medicación no parece tener resultados inmediatos, por lo que esta posibilidad debe analizarla el oncólogo, en cada caso en particular.</p> <p>4. Evitar las sobreinfecciones (enjuagues con gluconato de clorhexidina al 0.12%, asociar tratamiento con antibióticos de forma intermitente o continua y realizar cultivos de rutina).</p> <p>6. Colocar obturadores para evitar la infección ósea y mejorar la calidad de vida.</p> <p>7. Prevenir fracturas patológicas.</p>

Tabla II.14. Recomendaciones en el tratamiento de la ONM asociada a BF (126)

Debemos corroborar el diagnóstico, basándonos en la historia farmacológica y la clínica. Son necesarios los estudios complementarios como radiografías periapicales, panorámicas o tomografías computadas, los podemos utilizar para determinar la extensión lesional. Se pueden ver aumentos en la radiodensidad ósea, hueso denso, intercalado y “moteado”, deposición de hueso subperióstico, cambios escleróticos en el conducto mandibular, ensanchamiento de la lámina dura y disminución del espacio del ligamento periodontal (129).

La biopsia no está indicada, únicamente se realiza el estudio histopatológico del hueso expuesto en el caso que el tratamiento de elección sea quirúrgico, dando como resultado una osteomielitis crónica con zonas de secuestro y la frecuente infección por actinomicas. Cabe resaltar que la vida media de esta medicación excede los 10 años, por lo que el cese del consumo no nos asegura el éxito. Si la condición sistémica permite la suspensión de la administración de los BF, esto tiene un efecto positivo sobre los tejidos blandos (129).

TRATAMIENTO DE LA ONM POR BF EN FUNCIÓN DEL ESTADÍO	
Estadio 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cuantificación en milímetros del tamaño de la exposición. 2. Sugerir, la suspensión del bifosfonato. 3. Enjuagues de clorhexidina al 0.12% tres veces al día durante 15 días. 4. Control evolutivo a los 15 días y al mes
Estadio 2	<p>Tratamiento de estadio 1 y Antibioticoterapia, AINES. Primera indicación: amoxicilina/ácido clavulánico cada 8 o 12 horas, durante 15 días.</p> <p>Si se sospecha de la posibilidad de una micosis, se dispone de la nistatina, miconazol o del fluconazol (129).</p>
Estadio 3	Tratamiento de los estadios 1 y 2 y secuestrectomía.

Tabla II.15. Tratamiento de la ONM por BF en función del estadio (127)

Para aquellos pacientes a los que se les administran los BF por vía parenteral la variante fundamental es la dosis y la rápida y alta biodisponibilidad del fármaco, por lo que los tiempos establecidos de 3 años para quienes se les administra por V/O, se acortan a 3 meses. Por lo que se hace estricto el rápido protocolo odontológico preventivo previo a iniciar su administración (129). Algunos autores aconsejan que, después del tratamiento intravenoso,

debe evitarse la realización de cualquier tipo de cirugía oral al menos durante un periodo no inferior a los 10 años (127).

El tipo de tratamiento quirúrgico y el momento de realizarlo es quizá la cuestión donde más dudas se plantean. La mayoría de los autores son partidarios de un tratamiento conservador evitando desbridamientos agresivos debido a las recidivas y a las secuelas posteriores, corriendo el riesgo de aumentar el tamaño de la lesión. Se han utilizado desde técnicas basadas en el legrado y/o extirpación de fragmentos móviles y técnicas más agresivas que integran secuestrectomías y extirpaciones marginales segmentarias. Si el hueso expuesto exhibe movilidad o evidencia radiográfica de secuestro entonces debe ser eliminado. Los partidarios de tratamientos quirúrgicos agresivos prefieren desbridar ampliamente la zona y hacer un cierre primario, separando así la lesión de la flora oral, intentando evitar las infecciones crónicas y asociando en ocasiones técnicas de reconstrucción (129).

Si la evolución es desfavorable se programará nueva cirugía, igualmente conservadora bajo anestesia local y si no hay una mejoría se realizará la resección en bloque (127).

Parece que el oxígeno hiperbárico puede ser un método complementario de tratamiento, o bien para aquellos pacientes en el estadio 2b (124). La terapia con oxígeno hiperbárico incrementa el oxígeno en la sangre y, por lo tanto, su entrega a los tejidos. Se ha utilizado en la prevención y tratamiento de la osteorradionecrosis de la mandíbula durante más de 30 años y ha dado buenos resultados como tratamiento concomitante en casos de osteonecrosis maxilar asociada con BF (126). Puede ser de utilidad por su potencial angiogénico para mejorar la vascularización de las partes blandas y óseas, incrementa la cicatrización de las heridas, reduce el edema y la inflamación, favorece la movilización de las células madre y modera la supresión del recambio óseo que producen los BF. Aunque existe

cierta preocupación por la posibilidad de que se incremente el crecimiento de células tumorales, no existen evidencias de que el oxígeno hiperbárico estimule el crecimiento tumoral o las metástasis en los pacientes con ONM asociada a BF (126).

El Teriparatide es un fármaco derivado de la hormona paratiroidea y se ha prescrito por más de una década en el tratamiento de la osteoporosis. Tiene un efecto anabólico y estimula el remodelado óseo, mientras que los BF lo disminuyen. Existen reportes de la utilidad de este fármaco en el tratamiento de la osteonecrosis maxilar asociada con bifosfonatos, aunque se necesitan más estudios que apoyen estos hallazgos (126).

La aplicación local de plasma rico en plaquetas es otra modalidad de tratamiento para pacientes con ONM asociada a BF. El plasma rico en plaquetas contiene gran cantidad de citosinas que promueven la movilización de células mesenquimales con la formación de osteoblastos que generan hueso, además de favorecer la neovascularización y la cicatrización del área afectada. Se ha utilizado en un número reducido de casos por lo que deben realizarse otros estudios (126).

Algunos autores han reportado que las extracciones dentales pueden realizarse sin complicaciones en pacientes con ONM por BF después de un tratamiento con ozono (227).

Actualmente se estudian también compuestos como el colágeno-polivinilpirrolidona para el tratamiento de la ONM por BF, éste es un agente biológico derivado de la mezcla gamma irradiada de colágeno porcino tipo I pepsinizado y polivinilpirrolidona, y manifiesta actividad antifibrótica, fibrolítica, inductora de cicatrización y hemostática (227).

El tratamiento quirúrgico en el ámbito maxilofacial debe estar coordinado en el equipo de tratamiento multidisciplinario del MM, consiste en la extracción de los dientes con

movilidad y el legrado óseo que proporcione material adecuado para el análisis histológico. Cuando existan fracturas mandibulares patológicas debe conseguirse la estabilidad de los fragmentos fracturarios y emplear un tratamiento conservador con RT en la zona afecta (149).

El facultativo deberá diagnosticar la existencia de focos infecciosos tanto alveolares como periodontales, proceder a su tratamiento y prevención. Asimismo deberá prevenir la posible existencia de traumatismos protésicos, principalmente en la zona lingual mandibular, evaluar las exostosis o prominencias óseas consideradas como factores riesgo en pacientes portadores de prótesis removibles (127).

Según algunos autores, los primeros seis meses de administración de los BF el hueso parece estar sano y con buena capacidad de la regeneración, por lo que no estarían contraindicados los procedimientos invasivos que sean necesarios en esta etapa (127).

III. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Las neoplasias son una de las causas de muerte más frecuentes entre la población. En nuestro país, se calcula que uno de cada tres españoles y una de cada cinco españolas desarrollará un cáncer antes de los 74 años (155).

Los pacientes oncológicos, necesitan una mayor asistencia médico-sanitaria a todos los niveles, ya que los avances alcanzados en el tratamiento, crean un nuevo reto, que consiste en anticiparse, y en lo posible evitar, las complicaciones derivadas de la propia neoplasia y su tratamiento (9, 155, 228).

Con mucha frecuencia en el tratamiento oncológico, la cavidad oral es olvidada entre los actos terapéuticos empleados para la corrección del proceso neoplásico, hasta que surgen las complicaciones (9). De hecho, entre los efectos secundarios de estos tipos de cánceres y su tratamiento, se encuentran las complicaciones bucodentales, que pueden ser agudas o crónicas, y suponen una causa de molestias constantes para el paciente durante la terapia, además de producir un importante impacto sobre la salud general del paciente durante el tratamiento, originando a su vez un gran coste económico (9).

Estas complicaciones a su vez, pueden tener consecuencias negativas para el resultado del tratamiento, ya que la cavidad oral, es una fuente potencial de microorganismos patógenos, que en periodos de neutropenia, pueden comprometer la vida del paciente (9).

Las complicaciones orales están influidas por la salud oral y sistémica del paciente en el momento del diagnóstico, las repercusiones orales de la enfermedad subyacente y las alteraciones orales secundarias a la terapia contra el cáncer u otra terapia médica (229). Durante este período, debe eliminarse el trauma oral y las infecciones, (incluidas la caries dental, la enfermedad periodontal y la infección pulpar), y es en este punto precisamente, donde nuestro trabajo tiene una de sus justificaciones. Por lo tanto, todos los tratamientos

dentales deben ser completados antes de que el paciente se convierta en un sujeto inmunodeprimido (229).

Tal como se ha comentado en la introducción, muchas de las lesiones bucales pueden ser evitables, y su intensidad y duración pueden ser aliviadas, e incluso prevenidas, mediante la previa corrección de la patología oral preexistente y el mantenimiento de la higiene bucodental.

Existen muy pocos trabajos que reflejen el estado de salud oral de los pacientes, antes de ser sometidos a un acondicionamiento intensivo, ya sea con QT y/o RT, previo al TPH (10-13). Pero, además de estas alteraciones, deben tenerse en cuenta, que muchas de las patologías que presentan los enfermos antes del trasplante, pueden complicarse en el periodo de trasplante o tras el mismo y continuar durante toda la vida del paciente (11, 209). De ahí que su corrección previa, y la prevención de las complicaciones, sea primordial (11, 12, 216, 230).

En cuanto a los fármacos y protocolos, no existen aquellos que eviten al 100%, los efectos secundarios. Sin embargo, la eliminación de infecciones dentales preexistentes (periapicales, periodontales y de las mucosas), la instauración de protocolos integrados de higiene bucodental y la reducción de otros factores que puedan afectar la integridad de la mucosa oral (el trauma físico de los tejidos orales), pueden reducir la frecuencia y severidad de las complicaciones orales en el paciente con MM (160). Por ello, justifica este trabajo, el hecho de que, dentro de la población que es sometida a trasplante por un mieloma, uno de los campos más desatendidos y olvidados es la Odontoestomatología. Pensamos que la evaluación del estado de salud bucodental, como paso previo a la realización del tratamiento, y la prevención de posibles complicaciones que pueden aparecer durante la terapia, es prioritario y fundamental, pues se ha demostrado que la aplicación de un protocolo de

asistencia estomatológica preventiva, conjuntamente con el tratamiento antineoplásico, reduce la incidencia de complicaciones bucales (231).

Los **objetivos de nuestro trabajo** han sido:

- 1- Establecer el estado de salud oral de los pacientes con MM, antes de ser tratados con ácido zoledrónico o tras el tratamiento, mediante un estudio descriptivo y analítico de la prevalencia de caries, higiene oral y otras patologías bucodentarias en este grupo de población.
- 2- Determinar el tipo de lesiones óseas mandibulares que presenta el paciente con MM como consecuencia de la enfermedad, así como su localización más prevalente, antes del tratamiento con ácido zoledrónico e igualmente tras el tratamiento con bifosfonato.
- 3- Conocer las lesiones orales más frecuentes que sufren los afectados por esta enfermedad.

Tras obtener los resultados, se pretende averiguar los requerimientos de tratamiento odontoestomatológico en este colectivo, para diseñar y planificar programas y estrategias sanitarias encaminadas a la reducción de las complicaciones orales, tanto del TPH como de la administración de bifosfonatos.

IV. MATERIAL Y MÉTODO.

IV.1. MATERIAL

IV. 1. 1. POBLACIÓN A ESTUDIO.

El estudio de campo se ha llevado a cabo revisando las historias clínicas y realizando exámenes bucodentales a pacientes diagnosticados de MM, estableciendo dos grupos: los que vemos antes y los que vemos durante su tratamiento con ácido zoledrónico, y siempre todos ellos antes de que fueran sometidos a un TPH. Todos estos enfermos, fueron remitidos a la Unidad Docente de Pacientes Especiales de la Clínica Odontológica Universitaria mediante interconsulta, desde el Servicio de Oncohematología del Hospital “Morales Meseguer”.

El motivo de dicha interconsulta era la evaluación del estado de salud bucodental de los pacientes, previo a ser sometidos a un posible TPH y/o antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

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

- Pacientes diagnosticados de MM.
- Presencia de dientes en los pacientes para poder valorar el estado de salud bucodental.
- Presencia de OPG en la historia para poder valorar lesiones óseas.

La muestra empleada para realizar el estudio ha sido de 165 pacientes. Los datos recopilados eran de pacientes diagnosticados de mieloma múltiple que fueron atendidos y evaluados en la Unidad Docente de Pacientes Especiales desde junio de 2000 hasta octubre de 2012.

La historia clínica fue diseñada por la propia Unidad de Pacientes Especiales, en base a las necesidades del estudio. El Servicio de Oncohematología nos ha proporcionado los datos necesarios para completar dicha historia clínica y así llevar a cabo el estudio.

IV. 1. 2. EXPLORACIÓN CLÍNICA.

La exploración bucodental se realizó en un gabinete de la Clínica Odontológica Universitaria. Todos los individuos fueron explorados antes de ser sometidos al TPH, para que diera tiempo suficiente a tratar las patologías bucodentales diagnosticadas. Muchos de los pacientes estaban con el tratamiento establecido y otros muchos los vimos antes de recibirlo.

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

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

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

- En la historia se recogen diversos apartados:
 - Datos de filiación: entre ellos se incluyen nombre y apellidos del paciente, dirección y teléfono, edad, sexo y estado civil.
 - Antecedentes médicos, proporcionados por el Servicio de Oncohematología del Hospital “Morales Meseguer”.
 - Anamnesis y estado actual.
 - Exploración de mucosas. Son muchas las posibles lesiones que pueden manifestarse en estos pacientes. El catálogo de lesiones utilizado se muestra en la tabla IV.1.

DEPILACIÓN LINGUAL	LÍNEA ALBA/MORSICATIO	PARÁLISIS FACIAL
TUMOR MALIGNO	EICH (Enfermedad injerto contra hospedador)	ÚLCERA NEUTROPÉNICA
LIQUEN PLANO	GINGIVITIS POR PLACA BACTERIANA	SÍNDROME DE SJÖGREN
ÚLCERA	LENGUA SABURRAL/VELLOSA	LENGUA GEOGRÁFICA
GUNA	EQUÍMOSIS/PETEQUIAS	QUEILITIS
CANDIDIASIS	ANGIOMAS/TELANGIECTASIAS	TORUS MANDIBULAR
ABSCESO	HIPERPLASIA FIBROSA	OSTEONECROSIS MANDIBULAR
PERICORONARITIS	ADENOPATÍA (cabeza y cuello)	PARESTESIA NERVIO DENT. INF
ATROFIA	PIGMENTACIÓN MELANOCÍTICA	

Tabla IV.1. Lesiones buscadas en la exploración oral.

- Odontograma completo con índices de caries (CAO, CAOM, CAOS, IR).
 - Lesiones óseas osteolíticas y/u osteocondensantes presentes en la OPG.
 - Índice de placa.
 - Pruebas complementarias adicionales que fuesen precisas.
 - Otros.
- La cámara fotográfica utilizada fue una Cannon® EOS 60D con objetivo macro Cannon® de 100mm, a la que se le añadió un flash anular Cannon® MR 14 Ex. También fueron empleados abre bocas de plástico y espejos intrabucales de rodio.
 - En cuanto al material desechable necesario para la realización de la exploración se incluyeron guantes de látex sin polvo para examen, mascarillas, servilletas, vasos de un sólo uso, rollos de papel secante y gasas, algodón, así como solución y cubetas desinfectantes marca Instrunet® de la casa Inibsa. También bolsas de esterilización autoadhesivas.

IV. 1. 3. EXPLORACIÓN RADIOLÓGICA.

La exploración radiográfica llevada a cabo a los enfermos consistía principalmente en una OPG. Estas se realizaban en las mismas instalaciones de la Clínica Odontológica UMU, antes de comenzar la exploración bucodental. El aparato usado fue el modelo PM 2002 CC Proline de la marca Planmeca®. La diferencia de potencial empleada varió para cada paciente según su edad, sexo y complejión.

Los requisitos exigidos al material radiográfico eran:

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

Las placas para la OPG utilizadas eran de 15 x 30 cm de Kodak®, al igual que las placas de radiografías periapicales. La reveladora era del modelo XR 24 Pro de la casa Dühr Dental®. Para el estudio y valoración de las placas radiográficas se ha utilizado un negatoscopio marca Electro-Medicina JR® con ajuste de gama de grises.

IV.2. MÉTODO

IV. 2.1. RECOGIDA DE DATOS.

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

La recogida y el registro de los datos, tanto de la exploración bucodental como del control de las radiografías, fueron realizadas por una sola persona, el doctorando.

Para la recogida de información, el paciente era recibido en el gabinete. Se registraban los datos de filiación y los datos médicos considerados oportunos de su historial médico hospitalario. Posteriormente, se trasladaba para la realización de la ortopantomografía. A todos los pacientes que su estado físico no lo desaconsejaba, se les sometía a la prueba. Algunos tuvieron que ser trasladados en silla de ruedas debido a su estado de salud. En caso de que la OPG no pudiera ser realizada y nos viéramos obligados a prescindir de ella, se excluían de la muestra. El estudio y valoración de todas las radiografías se llevó a cabo en un negatoscopio que permitía ajustar la gama de grises, de forma que se pudiese obtener la mayor cantidad y calidad de información posible. Para apreciar ciertos detalles se utilizó una lupa. Si aún así, existía algún parámetro de interpretación dudosa, éste no fue considerado en el estudio realizado, o bien se solicitaron pruebas complementarias como por ejemplo la radiografía periapical o la T.C.

Las imágenes sospechosas de lesión ósea, eran marcadas en la historia en un esquema de la ortopantomografía, codificado con colores, en donde se diferenciaban las diferentes áreas de la mandíbula (Figura IV.1).

- 1. Sínfisis mandibular
- 2. Borde alveolar del cuerpo mandibular
- 3. Porción central del cuerpo mandibular
- 4. Borde inferior del cuerpo mandibular
- 5. Ángulo mandibular
- 6. Borde posterior de la rama mandibular
- 7. Porción central de la rama mandibular
- 8. Borde anterior de la rama mandibular
- 9. Apófisis coronoides
- 10. Cóndilo mandibular

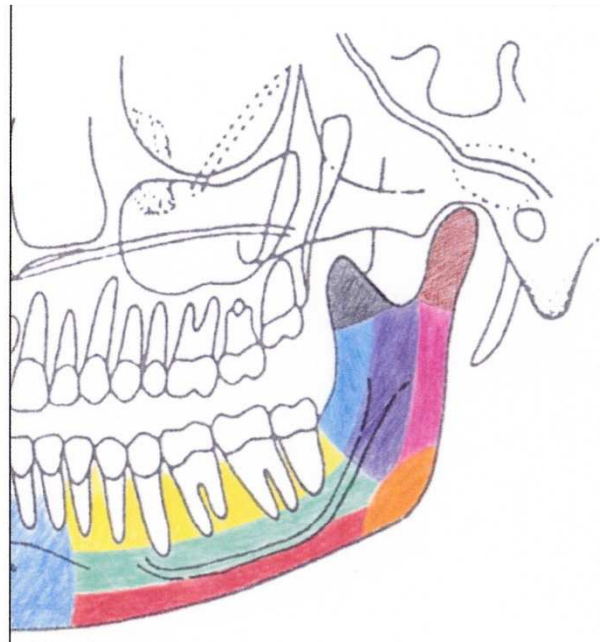


Figura IV.1. Esquema de OPG codificado por colores

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

- 1- Exploración de mucosas y tejidos blandos.
- 2- Exploración dental y protésica.
- 3- Fotos.
- 4- Índice de placa.
- 5- Explicación de técnicas de higiene oral.

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

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

A. EXPLORACIÓN DE TEJIDOS BLANDOS.

Durante la exploración de los tejidos blandos sólo se reflejan aquellas lesiones que están presentes en el momento de la exploración. Se incluyen tanto los tejidos intrabucales como los tejidos periorales. El catálogo de lesiones registradas es el siguiente:

- **Queilitis:** se han incluido todo tipo de queilitis: actínicas, por candidas, descamativas, etc...
- **Gingivitis por placa bacteriana.**
- **Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda.**
- **Úlceras:** aquí se han incluido las úlceras aftosas, las herpéticas y las traumáticas, es decir, siempre que haya existido solución de continuidad en la mucosa tanto si ésta era especializada como de revestimiento.
- **Morsicatio bucarum o línea alba:** aunque no sea una lesión propiamente dicha, también se ha reflejado en aquellos pacientes que la presentaban.
- **Tumoraciones:** tumores en cualquier localización, sospechosos o no de malignidad.
- **Lesiones blancas:** leucoplasias, liquen plano oral,...
- **Candidiasis:** de cualquier tipo: eritematosas, pseudomembranosas o hipertróficas.
- **Abscesos y flemones:** se han registrado cuando existían tumoraciones blandas con colección purulenta en su interior, tanto de origen dental como periodontal.
- **Pericoronaritis:** normalmente del tercer molar, aunque también puede aparecer en la erupción de otros dientes.

- **Atrofia epitelial:** referida principalmente al epitelio labial, aunque se podía dar en cualquier tipo de epitelio y localización, por ejemplo, en la lengua.
- **Hiperplasias fibrosas.**
- **Osteoquimionecrosis mandibular.**
- **Alteraciones linguales:** aquí estaban englobadas entre otras, la lengua saburral, vellosa, geográfica, etc...
- **Lesiones vasculares:** del tipo angiomas, telangiectasias, equimosis y petequias.
- **Pigmentaciones diversas:** sobre todo gingivales, pero también en cualquier otra localización.

B. ODONTOGRAMA.

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

Para el diagnóstico de la caries dental se siguieron los criterios de la OMS (270); por tanto, hemos considerado como caries a toda lesión, en una fosa, fisura o superficie lisa dental, en la que se detecta un fondo blando o negro, donde se clava la sonda de exploración, o bien cuando el esmalte presenta una zona socavada o un diente con una obturación provisional.

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

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

- Índices de caries: CAO, CAOM y CAOS

- Índice de restauración: IR

B.1. INDICES DE CARIES.

B.1.1. Índice CAO: mide la prevalencia de la caries en un momento determinado, así como su historia pasada, en el grupo estudiado (271). La letra “C” significa caries, es decir, el número de lesiones que presenta el individuo en ese momento determinado, la letra “A” significa ausencias, y se refiere a todos los dientes perdidos o extraídos por motivo de la caries, y por último, la letra “O” refleja los dientes que han sido tratados con una restauración u obturación.

Para hallar el valor del C.A.O. individual, es necesario sumar el número de caries, restauraciones y ausencias que presenta el paciente:

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

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

B.1.2. Índice C.A.O.S: es parecido al anterior, radicando su única diferencia en que mientras el C.A.O. toma como unidad al diente, el C.A.O.S. toma como unidad la superficie dentaria (271). De esta forma, se debe tener en cuenta cada superficie con caries y cada superficie restaurada. Para las ausencias, se multiplica por cinco cada molar o premolar perdido y por cuatro cuando la pérdida es de un incisivo o canino.

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

B.1.3. Índice C.A.O.M: indica el grado en que está afectado el primer molar permanente. Se realiza igual que el Índice C.A.O. pero sólo sobre el primer molar (271).

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

B.1.4. Índice de restauración (I.R): indica la proporción de dientes restaurados que presenta el paciente, respecto al total de dientes. Para ello se divide el número de obturaciones (O) por el C.A.O. del paciente, y se multiplica por cien.

$$\text{I.R} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de obturaciones (O)}}{\text{C.A.O}} \times 100$$

B.1.5. Índice de placa: indica la proporción de dientes con presencia de placa bacteriana (PB), respecto al total de dientes del paciente. Para ello se divide el número superficies con PB por el número de superficies totales del paciente, y se multiplica por cien.

$$\text{I.R.} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de superficies con PB}}{\text{N}^\circ \text{ de superficies totales}} \times 100$$

C. REGISTRO RADIOGRÁFICO.

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

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

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

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

D. REGISTROS FOTOGRÁFICOS.

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

E. OTROS.

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

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

IV. 2. 2. ANALISIS ESTADÍSTICO.

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

Se han realizado dos tipos de análisis estadísticos:

IV. 2. 2. 1. Estudio descriptivo.

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

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

IV. 2. 2. 2. Estudio analítico.

- 1) La relación entre variables cuantitativas ha sido estudiado mediante *análisis de correlación*.
- 2) La influencia de variables cuantitativas y cualitativas unas sobre otras se ha realizado mediante el *test “t” de Student*, cuando se trataba de confrontar dos medias; mientras que cuando se trató de más de dos medias se utilizó el *análisis de varianza (Anova)*.
- 3) Para las pruebas de relación entre variables cualitativas, se han empleado *tablas de contingencia* y la aplicación del *test de chi-cuadrado de Pearson*, para el posterior *análisis de residuos* que nos valora en qué subgrupo se da la interacción.

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

IV.3. ANEXO HISTORIA CLÍNICA.

HISTORIA CLINICA

Nº Historia: _____

Fecha: _____

DATOS DE FILIACION

Nombre y apellidos: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Fecha de Nacimiento: _____

DNI: _____ Estado Civil: _____

HISTORIA MÉDICA

Tipo de mieloma:

Gravedad:

Tto. recibido: QT RT BIFOSFONATOS TPH Otros: _____

Tipo de trasplante: Autólogo Alogénico Mini-alogénico

Supervivencia al mieloma: SI NO

Medicación actual:

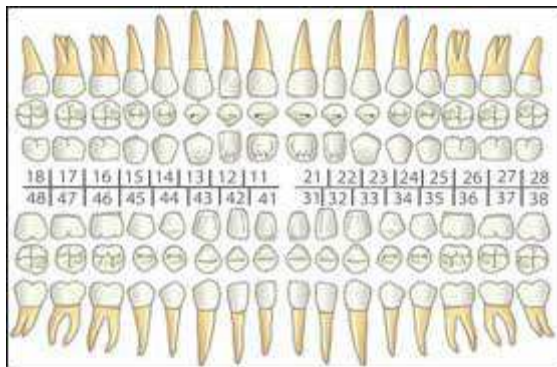
HISTORIA ODONTOLÓGICA

MUCOSA ORAL:

Descripción:

Tiempo de evolución:

ODONTOGRAMA.



INDICES DE CARIES: CAO: CAOS: CAOM:

INDICE DE RESTAURACION (IR):

Índice placa: _____%

FOTOS: SI NO

EXAMENES COMPLEMENTARIOS: ORTO Rx periapical Analíticas

OTRAS AFECCIONES EXTRAORALES:

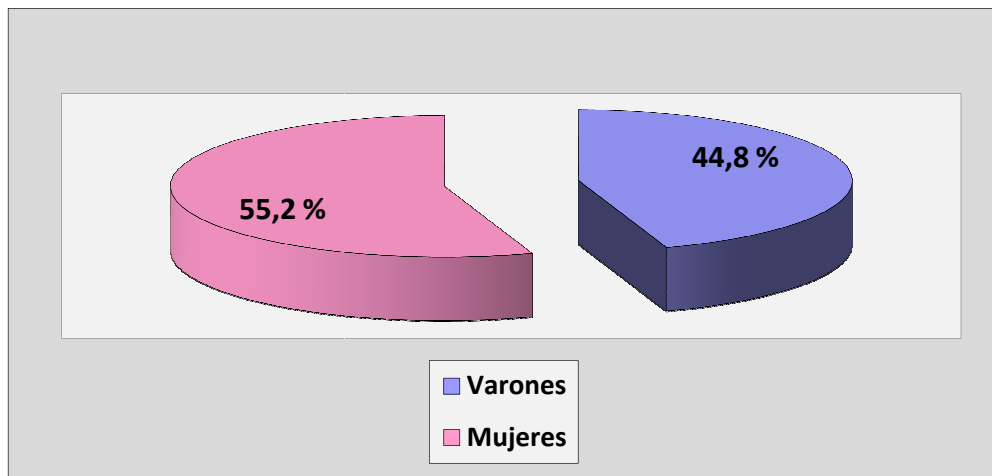
HÁBITOS:

V. RESULTADOS.

V.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

V.1.1. GÉNERO.

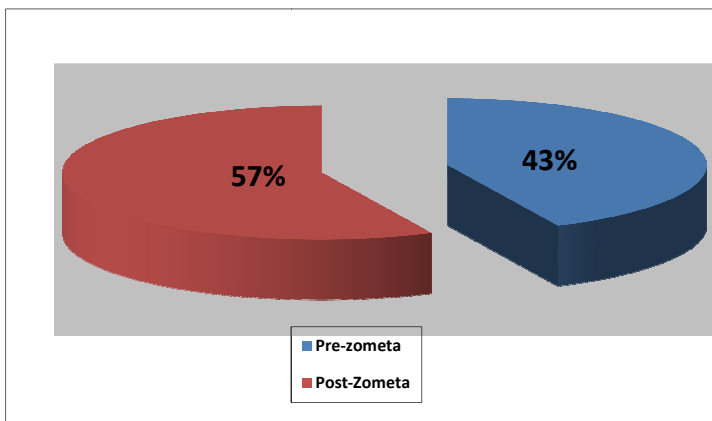
Se han estudiado 165 pacientes con mieloma múltiple, de los que 74 (44.8%) eran varones y 91 (55.2%) mujeres (Gráfica V.1).



Gráfica V.1. Distribución de la muestra por género.

V.1.2. TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO (ZOMETA).

De los 165 pacientes estudiados que padecían mieloma múltiple, 71 (43%) fueron estudiados antes de someterse al tratamiento con zometa, y 94 (57%) cuando ya habían comenzado el tratamiento con el mismo (Gráfica V.2).



Gráfica V.2. Distribución de la muestra según estén o no en tratamiento con Zometa.

Si hacemos una distribución por género y aplicación de tratamiento con bifosfonatos, encontramos lo reflejado en la tabla V.1.

	Varón	%	Mujer	%	Global	%
Pre-Zometa	36	21.8	35	21.2	71	43.0
Post-Zometa	38	23.0	56	34.0	94	57.0
Global	74	44.8	91	55.2	165	100

Tabla V.1. Distribución por género y aplicación de tratamiento con zometa.

V.1.3. EDAD.

Esta variable expresa la edad a la que el paciente fue explorado por primera vez. La media de edad de los pacientes fue de 62.24 años. El valor mínimo fue de 30 años, y el valor máximo de 90 años. Si agrupamos a los pacientes por sexos, la distribución de la edad queda de la siguiente manera (Tabla V.2):

EDAD	Media	E. típico	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Varón	62.23	1.215	62.50	10.452	30	90
Mujer	62.25	0.999	63.00	9.530	31	81
Global	62.24	0.773	63.00	9.923	30	90

Tabla V.2. Valores de dispersión central de la edad según el género.

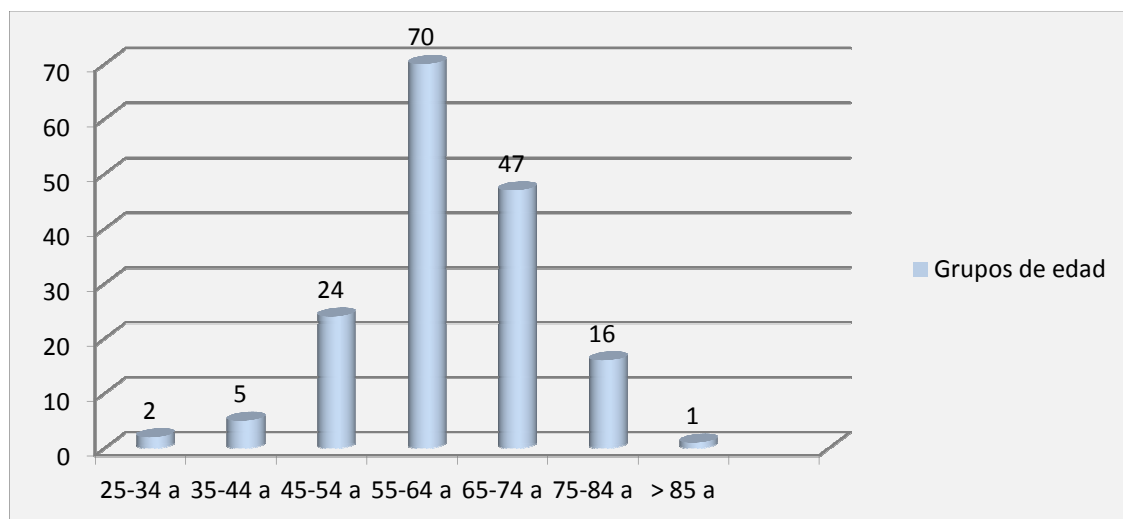
Según esta tabla, se desprende que la edad media en mujeres era muy similar a la de los hombres, con lo que ambos grupos son bastante homogéneos, a pesar de que, como hemos comentado anteriormente, el número de mujeres de la muestra es ligeramente mayor que el de hombres.

Si observamos la edad de los pacientes estableciendo dos grupos, los que se vieron antes de tomar Zometa (71 pacientes), y los que ya lo estaban tomando (94 pacientes), la distribución de edad queda de la siguiente manera (Tabla V.3).

EDAD	Media	E. típico	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	61.65	1.299	62.00	10.945	30	90
Zometa	62.69	0.940	63.00	9.110	39	81
Global	62.24	0.773	63.00	9.923	30	90

Tabla V.3. Valores de dispersión central de la edad según estén los pacientes en tratamiento o no con Zometa.

En cuanto a la **distribución por intervalos de edad**, observamos que la mayoría de pacientes se sitúan en el rango de edad entre los 55-64 años, seguido del grupo de 65-74 años, es decir, predominan las edades avanzadas de la vida, de los 55 a los 74 años, aproximadamente. Los grupos minoritarios en cuanto a número, fueron los menores de 44 años, por lo que se deduce que es una enfermedad que tiene una baja prevalencia en población joven. Tan solo nos encontramos un paciente mayor de 85 años, concretamente con 90 años, que era un varón. (Gráfica V.3 y Tabla V.4).



Gráfica V.3. Distribución de la muestra por grupos de edad.

En referencia al género, el grupo de edad mayoritario era el comprendido entre 55-64 años de edad, seguido del grupo entre 65 y 74, es decir, es una muestra en donde predominan las edades avanzadas, tanto en varones como en mujeres, y a nivel global.

	Varón	%	Mujer	%	Global	%
25-34	1	0.6	1	0.6	2	1.2
35-44	2	1.2	3	1.8	5	3.0
45-54	14	8.5	10	6.1	24	14.6
55-64	31	18.8	39	23.7	70	42.5
65-74	17	10.3	30	18.2	47	28.5
75-84	8	4.8	8	4.8	16	9.6
>84	1	0.6	0	0	1	0.6
TOTAL	74	44.8	91	55.2	165	100

Tabla V.4. Distribución por intervalos de edad y género.

Con respecto a los grupos de edad en función de si están o no en tratamiento con Zometa, en cada grupo de tratamiento predominan las edades avanzadas de la vida, como ocurría en la tabla anterior (Tabla V.5).

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
25-34	2	1.2	0	0	2	1.2
35-44	2	1.2	3	1.8	5	3.0
45-54	11	6.7	13	7.9	24	14.6
55-64	31	18.8	39	23.7	70	42.5
65-74	17	10.3	30	18.2	47	28.5
75-84	7	4.2	9	5.4	16	9.6
>84	1	0.6	0	0	1	0.6
TOTAL	71	43	94	57	165	100

Tabla V.5. Distribución de edad según los grupos de tratamiento.

V.1.4. PATOLOGÍA CARIOSA:

V.1.4.1. Número de CARIES.

Para valorar la presencia o ausencia de caries, hemos seguido las normas que establece la OMS para su diagnóstico. La media de caries fue de 3.38 caries/paciente, no habiendo prácticamente diferencias entre hombres y mujeres. El máximo número de caries por paciente fue de 21 (Tabla V.6). En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes, 125 (75.7%) presenta caries frente a 40 pacientes (24.3 %), que están libres de ésta. (Tabla V.8)

CARIES	Media	E. típico	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Varón	3.35	0.442	2.00	3.801	0	21
Mujer	3.40	0.328	3.00	3.127	0	14
Global	3.38	0.267	3.00	3.435	0	21

Tabla V.6. Valores de tendencia central y dispersión de las caries por género.

Los pacientes tratados con Zometa tenían una media en el número de caries ligeramente inferior a los pacientes que aún no habían comenzado el tratamiento. (Tabla V.7)

CARIES	Media	E. típico	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	3.65	0.476	3.00	4.011	0	21
Zometa	3.17	0.302	2.00	2.932	0	12
Global	3.38	0.267	3.00	3.435	0	21

Tabla V.7. Valores de tendencia central y dispersión de las ausencias según el tratamiento con/sin zometa.

	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0	21	12.8	19	11.5	40	24.3
1 – 3	24	14.5	34	20.6	58	35.1
4 – 7	22	13.4	30	18.2	52	31.6
8 – 10	2	1.2	5	3.0	7	4.2
>10	5	3.0	3	1.8	8	4.8
Total	74	44.9	91	55.1	165	100

Tabla V.8. Distribución del número de pacientes afectados por caries según el género.

Al agruparse en intervalos, observamos que la mayor parte de la muestra, 58 pacientes (35.1%), tenían entre 1 y 3 caries, seguido de 52 (31.6%) que tenían entre 4 y 7 caries, siendo en ambos casos superior en el grupo de mujeres. Tan sólo 40 pacientes, 24.3% de la muestra estaba libre de caries.

Si estudiamos la muestra distribuyéndola por intervalos de edad y medias de caries vemos que la media más elevada corresponde al grupo 35-44 años con un valor de 15.4, que destaca de forma muy evidente sobre el resto de los grupos de edad (Gráfica V.4).

Al distribuir por intervalos de caries los grupos antes y después de Zometa, cabe destacar que, del total de pacientes con caries, 58 pacientes (35.15%) tenían entre 1 y 3 caries, 52 pacientes (31.51%) tenían entre 4 y 7 caries, 7 (4.2%) individuos entre 8 y 10 caries y 8 pacientes (4.8%) presentaban más de 10 caries (Tabla V.9).

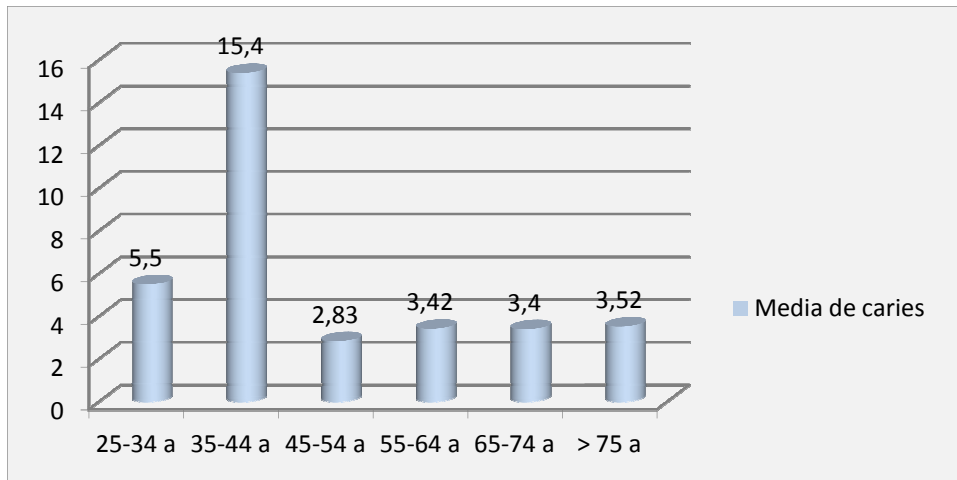


Gráfico V. 4. Distribución de medias de caries por grupos de edad.

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
0	22	13.4	18	10.9	40	24.3
1 – 3	18	10.9	40	24.2	58	35.1
4 – 7	22	13.4	30	18.2	52	31.6
8 – 10	4	2.4	3	1.8	7	4.2
>10	5	3.0	3	1.8	8	4.8
TOTAL	71	43.1	94	56.9	165	100

Tabla V.9. Distribución del número de pacientes afectados por caries según el tratamiento con zometa.

V.1.4.2. Número de AUSENCIAS.

La media de dientes perdidos es mayor en hombres que en mujeres, correspondiendo el valor máximo a un varón (Tabla V.10).

AUSENCIAS	Media	E. típico	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Varón	6.84	0.728	5.00	6.264	0	28
Mujer	5.63	0.536	4.00	5.109	0	22
Global	6.17	0.441	5.00	5.670	0	28

Tabla V.10. Valores de tendencia central y dispersión de las ausencias por género.

La media fue de 6.28 ± 0.67 ausencias para el grupo de pacientes que aún no habían recibido zometa y de 6.09 ± 0.58 para el grupo en tratamiento con zometa (Tabla V.11).

AUSENCIAS	Media	E. típico	Mediana	Desv. típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	6.28	0.675	5.00	5.690	0	28
Zometa	6.09	0.586	4.00	5.685	0	28
Global	6.17	0.441	5.00	5.670	0	28

Tabla V.11. Valores de tendencia central y dispersión de las ausencias según tratamiento con/sin Zometa.

Se valoran el número de dientes que han perdido los pacientes, encontrándose en este estudio 21 pacientes que poseían todas las piezas dentarias (12.8%), frente a 144 enfermos que habían perdido al menos un diente, lo que suponía un 87.2% del total de individuos analizados (Tablas V.12 y V.13).

	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0	8	4.9	13	7.9	21	12.8
1 – 3	14	8.5	24	14.5	38	23
4 – 7	27	16.4	32	19.4	59	35.8
8 – 10	9	5.4	6	3.6	15	9
>10	16	9.7	16	9.7	32	19.4
Total	74	44.9	91	55.1	165	100

Tabla V.12. Distribución del número de pacientes con ausencias según el género.

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
0	8	4.9	13	7.9	21	12.8
1 – 3	14	8.5	24	14.5	38	23
4 – 7	30	18.2	29	17.6	59	35.8
8 – 10	7	4.1	8	4.9	15	9
>10	12	7.3	20	12.1	32	19.4
TOTAL	71	43	94	57	165	100

Tabla V.13. Distribución del número de pacientes con ausencias según el tratamiento con/sin Zometa.

De los 144 individuos con dientes ausentes, 38 (23%) tenían entre 1 y 3 ausencias en boca, 59 (35.8%) presentaron 4 y 7, tan sólo 15 (9%) enfermos obtuvieron un recuento de

entre 8 y 10 pérdidas dentales y 32 (19.4%) pacientes fueron diagnosticados de más de 10 dientes ausentes (Tabla V.13). El mayor número de pacientes estaban englobados en el grupo de 4-7 ausencias. En el grupo de más de 10 ausencias los sexos estaban igualados pero era superior en el grupo de tratamiento con zometa (Tabla V.12 y V.13).

V.1.4.3. Número de OBTURACIONES.

En este apartado se incluyen los dientes que han recibido una obturación, o un tratamiento conservador para evitar la progresión de la caries.

El valor máximo es aproximadamente igual en ambos sexos, siendo la media superior en mujeres (Tabla V.14).

OBTURACIONES	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Varón	2.43	0.37	1.00	3.210	0	15
Mujer	3.30	0.39	2.00	3.731	0	16
Global	2.91	0.274	2.00	3.523	0	16

Tabla V.14. Valores de tendencia central y dispersión de las obturaciones por género.

La media de obturaciones en los pacientes que aún no han recibido tratamiento con zometa fue de 2.66 ± 0.40 , mientras que la media en los pacientes que estaban en tratamiento con este bifosfonato fue de 3.10 ± 0.38 (Tabla V.15).

OBTURACIONES	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	2.66	0.4	2.00	3.355	0	16
Zometa	3.10	0.38	2.00	3.652	0	15
Global	2.91	0.274	2.00	3.523	0	16

Tabla V.15. Valores de tendencia central y dispersión de las ausencias según tratamiento con/sin Zometa.

Se han encontrado 63 enfermos sin ningún tipo de tratamiento conservador realizado (38.2%), frente a 101 personas a las que se les había realizado al menos una obturación (61.8%) (Tabla V.16 y V.17).

El número máximo de obturaciones en el mismo paciente fue de 16, y se vio en una mujer, que coincidió haber recibido tratamiento con zometa (Tabla V.16 y V.17).

	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0	31	18.8	32	19.4	63	38.2
1 – 3	22	13.4	22	13.4	44	26.8
4 – 7	15	9.0	23	14.0	38	23
8 – 10	4	2.4	10	6.0	14	8.4
>10	2	1.2	4	2.4	6	3.6
Total	74	44.8	91	55.2	165	100

Tabla V.16. Distribución del número de pacientes con obturaciones según el género.

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
0	28	17.0	35	21.2	63	38.2
1 – 3	20	12.1	24	14.6	44	26.7
4 – 7	17	10.3	21	12.7	38	23
8 – 10	4	2.4	10	6.1	14	8.5
>10	2	1.2	4	2.4	6	3.6
Total	71	43	94	57	165	100

Tabla V.17. Distribución del número de obturaciones según el tratamiento con/sin Zometa.

El mayor porcentaje de individuos, un 38.2% (63 pacientes) no tenía ninguna obturación en boca, mientras que los que más obturaciones presentaban, en orden decreciente eran el 26.7 % (44 pacientes), que tenían entre 1 y 3 obturaciones, el 23 % (38 pacientes) que tenía entre 4 y 7 obturaciones, 8.5 % (14 pacientes) para el grupo de 8 a 10 restauraciones y para el más de 10 restauraciones el 3.6 % (6 pacientes).

V.1.4.4. Índice CAO.

Este índice, mide la prevalencia de caries en un momento determinado, usando como unidad de medida el diente. Puede ser individual o poblacional.

El valor medio para el Índice C.A.O en el grupo de pacientes previo a zometa ha sido de 12.62, y 12.66 para varones, mientras que el valor medio para el Índice C.A.O fue de 12.35 para los pacientes en tratamiento con zometa, y de 12.31 para mujeres (Tabla V.18 y V.19).

C.A.O.	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Varón	12.66	0.83	12.00	7.151	0	28
Mujer	12.31	0.72	11.00	6.913	1	27
Global	12.47	0.54	11.00	7.00	0	28

Tabla V.18. Valores de tendencia central y dispersión del CAO por género.

C.A.O.	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	12.62	0.77	12.00	6.517	1	28
Zometa	12.35	0.76	11.00	7.379	0	28
Global	12.47	0.54	11.00	7.00	0	28

Tabla V.19. Valores de tendencia central y dispersión del CAO según el tratamiento con/sin Zometa

El valor máximo que se ha alcanzado en la muestra ha sido de 28 y correspondía a tres pacientes varones, dos de ellos en tratamiento con zometa y el otro, evaluado antes de comenzar con dicho tratamiento. El valor mínimo fue de 0.

En nuestra muestra, el valor 0 se ha encontrado tan sólo en 1 pacientes (0.6 %), mientras que los valores superiores a 0 se han recogido en los 164 individuos restantes, lo que representa un 99.4 % del total de la muestra.

	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0	1	0.6	0	0	1	0.6
1 – 3	6	3.6	9	5.4	15	9
4 – 7	10	6.1	12	7.2	22	13.3
8 – 10	13	7.9	18	10.9	31	18.8
>10	44	26.8	52	31.5	96	58.3
Total	74	45	91	55	165	100

Tabla V.20. Distribución de los pacientes de la muestra según el CAO y según el género.

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
0	0	0	1	0.6	1	0.6
1 – 3	6	3.6	9	5.4	15	9
4 – 7	6	3.6	16	9.7	22	13.3
8 – 10	16	9.7	15	9.1	31	18.8
>10	43	26.2	53	32.1	96	58.3
TOTAL	71	43.1	94	56.9	165	100

Tabla V.21. Distribución de los pacientes de la muestra según el CAO y según el tratamiento con/sin Zometa.

V.1.4.5. Índice CAOM.

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

La media global, sin diferencias de género es de 2.86, y el valor máximo se alcanza en ambos sexos (Tabla V.22).

C.A.O.M	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Varón	2.91	0.143	3.00	1.229	0	4
Mujer	2.82	0.133	3.00	1.270	0	4
Global	2.86	0.097	3.00	1.249	0	4

Tabla V.22. Valores de tendencia central y dispersión del CAOM por género.

El valor medio del Índice C.A.O.M en los pacientes previo a tratamiento con zometa fue de 2.97, con un error estándar de la media de 0.14, mientras que en los pacientes en tratamiento con zometa fue de 2.78, con un error estándar de la media de 0.12. El valor mínimo fue de 0 y el mayor de 4 (Tabla V.23).

C.A.O.M	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	2.97	0.147	3.00	1.242	0	4
Zometa	2.78	0.129	3.00	1.254	0	4
Global	2.86	0.097	3.00	1.249	0	4

Tabla V.23. Valores de tendencia central y dispersión del CAOM según el tratamiento con/sin Zometa.

Hubo 12 pacientes con C.A.O.M. 0, con mayoría de mujeres y también entre aquellos que recibían bifosfonatos (Tablas V. 24 y V.25).

	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0	5	3.0	7	4.3	12	7.3
1 – 3	4	2.4	7	4.3	11	6.7
4 – 7	17	10.3	19	11.5	36	21.8
8 – 10	15	9.1	20	12.1	35	21.2
>10	33	20.0	38	23.0	71	43
Total	74	44.8	91	55.2	165	100

Tabla V.24. Distribución de los pacientes de la muestra según el CAOM y según el género.

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
0	5	3.0	7	4.3	12	7.3
1 – 3	4	2.4	7	4.3	11	6.7
4 – 7	13	7.9	23	13.9	36	21.8
8 – 10	15	9.1	20	12.1	35	21.2
>10	34	20.6	37	22.4	71	43
TOTAL	71	43	94	57	165	100

Tabla V.25. Distribución de los pacientes de la muestra según el CAOM y según el tratamiento con/sin Zometa.

V.1.4.6. Índice CAOS.

Este índice toma como unidad la superficie del diente. De esta forma, es necesario reflejar en él, cada superficie afectada por la caries y cada superficie obturada. Para contabilizar las ausencias, como es imposible saber qué superficies estaban afectadas antes de extraer el diente, se multiplica por cinco cada molar o premolar perdido, y se multiplica por cuatro si la pérdida es de un incisivo o un canino.

La media de los varones es superior a la de las mujeres, aunque el valor máximo se da en este último grupo (Tabla V.26).

C.A.O.S	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Varón	41.92	3.467	36.50	29.821	0	119
Mujer	38.59	2.846	33.00	27.153	1	128
Global	40.08	2.206	34.00	28.341	0	128

Tabla V.26. Valores de tendencia central y dispersión del CAOS por género.

La media global del CAOS en los pacientes previo a zometa fue de 38.87 con un error estándar de 3.06, mientras que para los pacientes en tratamiento con zometa fue de 41.0, con un error estándar de 3.11. El valor máximo correspondió a un paciente tras Zometa, y fue de 128.

C.A.O.S	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	38.87	3.061	33.00	25.794	1	119
Zometa	41.00	3.118	36.50	30.227	0	128
Global	40.08	2.206	34.00	28.341	0	128

Tabla V.27. Valores de tendencia central y dispersión del CAOS según el tratamiento con/sin Zometa.

	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0	1	0.6	0	0	1	0.6
1 – 3	3	1.8	5	3.0	8	4.8
4 – 7	4	2.4	6	3.6	10	6
8 – 10	1	0.6	2	1.2	3	1.8
>10	65	39.4	78	47.4	143	86.8
Total	74	44.8	91	55.2	165	100

Tabla V.28. Distribución de los pacientes de la muestra según el CAOS y según el género.

Sólo un paciente tenía C.A.O.S. 0, era varón y estaba en tratamiento con zometa (Tabla V.28 y V.29).

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
0	0	0	1	0.6	1	0.6
1 – 3	3	1.8	5	3.0	8	4.8
4 – 7	3	1.8	7	4.2	10	6
8 – 10	2	1.2	1	0.6	3	1.8
>10	63	38.2	80	48.6	143	86.8
TOTAL	71	43	94	57	165	100

Tabla V.29. Distribución de los pacientes de la muestra según el CAOS y según el tratamiento con/sin Zometa.

V.1.4.7. Índice de restauración.

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

Al analizarlo por género, vemos que hay pacientes de ambos sexos con IR de 100, y la media es mayor en mujeres (Tabla V.30).

I.R	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Varón	21.74	3.022	11.10	25.816	0	100
Mujer	26.31	3.050	18.20	29.097	0	100
Global	24.28	2.163	16.70	27.695	0	100

Tabla V.30. Valores de tendencia central y dispersión del IR por género.

La media para el índice de restauración en pacientes previo a zometa ha sido de 24.15, con un error estándar de 3.53, mientras que para los pacientes en tratamiento con zometa fue de 24.37, con un error estándar de 2.71 (Tabla V.31).

I.R	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	23.96	2.885	17.45	26.752	0	100
Zometa	24.62	3.269	14.60	28.870	0	100
Global	24.28	2.163	16.70	27.695	0	100

Tabla V.31. Valores de tendencia central y dispersión del IR según el tratamiento con/sin Zometa.

Del total de enfermos, 63 presentaban un valor del índice de restauración de 0, lo cual indica que no poseían ninguna restauración en boca. Tan sólo 6 pacientes presentaron un índice de restauración del 100%, es decir, todos los dientes estaban restaurados y no existía ninguno con caries, y en su mayoría eran mujeres (Tabla V.32 y V.33).

	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0	31	18.8	32	19.4	63	38.2
1 – 25	17	10.3	21	12.7	37	23
26 – 50	17	10.3	20	12.2	37	22.5
51 – 75	5	3.0	12	7.3	17	10.3
76 – 99	3	1.8	1	0.6	4	2.4
>99	1	0.6	5	3.0	6	3.6
TOTAL	74	44.8	91	55.2	165	100

Tabla V.32. Distribución de los pacientes de la muestra según el IR y según el género.

	Pre-Zometa	%	Post-Zometa	%	Global	%
0	28	17.0	35	21.2	63	38.2
1 – 25	12	7.3	18	10.9	30	18.2
26 – 50	14	8.5	25	15.2	39	23.7
51 – 75	6	3.6	12	7.3	18	10.9
76 – 99	8	4.8	1	0.6	9	5.4
>99	3	1.8	3	1.8	6	3.6
TOTAL	71	43.0	94	57.0	165	100

Tabla V.33. Distribución de los pacientes de la muestra según el IR y según el tratamiento con/sin Zometa.

El resumen de las medias obtenidos en el apartado de caries y distribuidos por género, por tratamiento o en intervalos de edad, se reflejan en las siguientes tablas (Tablas V.34, V.35 y V.36):

a) Las medias de patología cariosa respecto al género, quedaría así:

Género/medias	C	A	O	CAO	CAOM	CAOS	IR
Varón	3.35	6.84	2.43	12.66	2.91	41.92	21.74
Mujer	3.40	5.63	3.30	12.31	2.82	38.59	26.31

Tabla. V.34. Medias de patología cariosa por sexo.

b) Por lo que respecta a las medias en relación al momento del tratamiento:

Tratamiento/medias	C	A	O	CAO	CAOM	CAOS	IR
Pre-Zometa	3.65	6.28	2.66	12.62	2.97	38.87	23.96
Post-Zometa	3.17	6.09	3.10	12.35	2.78	41.00	24.62

Tabla V.35. Medias de patología cariosa por tratamiento.

c) Si distribuimos las **medias de patología cariosa por grupos de edad** observamos que:

Grupos edad/medias	C	A	O	CAO	CAOM	CAOS	IR
25-34	5.5	2.5	1.5	9.5	2.5	23	55.6
35-44	15.4	2.4	7.4	15.2	2.6	31.2	39.7
45-54	2.83	4.54	2.79	10.33	3	32.37	30.28
55-64	3.42	6.48	2.81	12.68	2.97	40.9	22.55
65-74	3.40	5.27	2.53	11.06	2.38	36.65	19.55
≥75	3.52	10.7	2.23	15.11	3.05	57.82	12.48

Tabla V.36. Medias de patología cariosa por intervalos de edad.

V.1.5. ÍNDICE DE HIGIENE ORAL: INDICE DE PLACA DE O'LEARY Y COL.

De la muestra estudiada, sólo a 66 pacientes se les pudo hacer el índice de placa por diversas circunstancias. El valor medio del Índice placa fue de 90.16, con un error estándar de 2.494, y una desviación típica de 20.265. Para los varones la media fue de 94.68 con un error de 4.845 y para las mujeres de 89.23, con un error de 2.763, de lo que se deduce que la higiene era algo mejor en mujeres, aunque es muy elevado en ambos sexos (Tabla V.37).

I.P	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Varón	94.68	4.845	100.00	24.224	0	100
Mujer	89.23	2.763	100.00	17.689	22	100
Global	90.16	2.494	100.00	20.265	0	100

Tabla V.37. Valores de tendencia central y dispersión del índice de placa por género.

Una cosa similar sucede con los grupos antes y después de zometa, que también presentan medias muy altas, si bien llama la atención que sea mayor en el grupo de zometa que en el previo.

I.P	Media	E. típico	Mediana	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Pre-Zometa	88.56	3.409	100.00	21.828	0	100
Zometa	92.77	3.502	100.00	17.510	22	100
Global	90.16	2.494	100.00	20.265	0	100

Tabla V.38. Valores de tendencia central y dispersión del índice de placa según el tratamiento con/sin zometa.

El intervalo con la mayoría de pacientes tanto por géneros como por tratamiento era aquel que se superaba el 75% de I. de placa, con 60 pacientes del total (91%) (Tabla V.39).

I. Placa	Varones	%	Mujeres	%	Global	%
0-10 %	1	1.5	0	0	1	1.5
11-25%	0	0	1	1.5	1	1.5
26-75%	1	1.5	3	4.5	4	6.0
>75%	23	34.9	37	56.1	60	91
Total	25	37.9	41	62.1	66	100

Tabla V.39. Distribución de los pacientes de la muestra según el IP y según el género.

I. Placa	Pre-zometa	%	Post-zometa	%	Global	%
0-10 %	1	1.5	0	0	1	1.5
11-25%	0	0	1	1.5	1	1.5
26-75%	3	4.5	1	1.5	4	6.0
>75%	37	56.1	23	34.9	60	91
Total	41	62.1	25	37.9	66	100

Tabla V.40. Distribución de los pacientes de la muestra según el IP y según el tratamiento con/sin Zometa.



Figura V.1. Tinción de los dientes con el revelador de placa bacteriana (Plac-control®), para medir el I.P, en una paciente con mieloma múltiple.

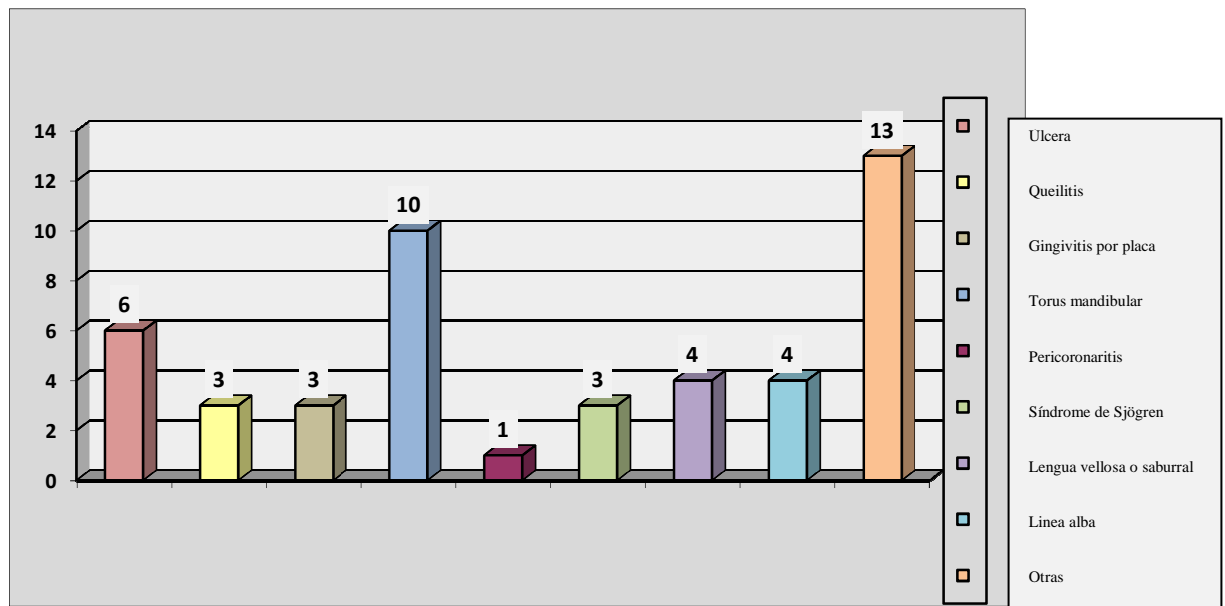
V.1.6. PATOLOGÍA ORAL.

De los 165 individuos estudiados, en 131 de ellos no existía ningún tipo de alteración oral, y en los 34 casos restantes hubo al menos una lesión oral, presentando algunos pacientes más de una alteración oral. El máximo de lesiones en un paciente fue de cuatro, y de entre todas las posibles lesiones orales previstas, hemos encontrado un total de 18 entidades diferentes.

En la muestra estudiada, 21 pacientes presentaron 1 sola lesión oral; 8 enfermos padecían 2 lesiones de forma simultánea, 2 de ellos mostraban 3 lesiones concomitantes y 1 tenía 4 lesiones orales.

Nº lesiones	Global (pacientes)
0	133
1	21
2	8
3	2
4	1
Total	165

Por tanto vemos que en la muestra en general hay 47 lesiones, siendo las más frecuentes: el torus mandibular con 10 casos, y la úlcera (de distinta etiología), con un total de 6 casos; la lengua saburral o vellosa con 4 casos, y la queilitis (también de distinta etiología), con 3 casos. La distribución de la incidencia de lesiones lo reflejamos en la siguiente gráfica (Gráfica V.5).



Gráfica V.5. Distribución de las lesiones orales.

Si agrupamos las **lesiones orales por género**, vemos que de los 131 pacientes sin lesión, 64 eran varones y 67 mujeres, es decir, una distribución muy homogénea. De los 34 pacientes afectados, la prevalencia de las lesiones orales se produjo de la manera que se refleja en la tabla (Tabla V.41), estando generalmente la mujer (33) más afectada que el varón (14).

	1ª lesión		2ª lesión		3ª lesión		4ª lesión	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Leucoplasia	1	0	0	0	0	0	0	0
Liquen plano	0	1	0	0	0	0	0	0
Úlcera (aftosa, herp.,traum)	1	3	1	1	0	0	0	0
Candidiasis	1	1	0	0	0	0	0	0
Pericoronaritis	0	1	0	0	0	0	0	0
Línea alba	0	2	0	0	0	0	0	2
Queilitis	0	2	0	1	0	0	0	0
Atrofia	0	0	0	0	0	1	0	0
Lengua saburral/vellosa	0	3	1	0	0	0	0	0
Hiperplasia fibrosa	0	1	0	1	0	0	0	0
Pigmentación melanocítica	0	1	0	0	0	0	0	0
Síndrome de Sjögren	0	3	0	0	0	0	0	0
Torus mandibular	5	5	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis mandibular	1	0	0	0	0	0	0	0
Parestesia n. dent. inf.	1	1	0	0	0	0	0	0
Gingivitis por placa bact.	0	0	1	0	0	2	0	0
Úlcera neutropénica	0	0	0	1	0	0	0	0
Depapilación lingual	0	0	1	0	0	0	0	0

Tabla V.41. Distribución de las lesiones orales por género y en función del número de lesiones que presenta cada paciente.

Si agrupamos las **lesiones en pacientes según hayan o no recibido el tratamiento con Zometa**, observamos que éste último grupo tiene una mayor incidencia de lesiones orales (Tabla V.42 y V.43).

Nº lesiones	Previo Zometa	Con Zometa	Nº pacientes
0	58	75	133
1	9	12	21
2	4	4	8
3	0	2	2
4	0	1	1
Total	71	94	165

Tabla V.42. Número de pacientes con lesión oral según tratamiento con Zometa

	1ª lesión		2ª lesión		3ª lesión		4ª lesión	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Leucoplasia	1	0	0	0	0	0	0	0
Liquen plano	0	1	0	0	0	0	0	0
Úlcera (aftosa, herp., traum)	1	3	1	1	0	0	0	0
Candidiasis	0	2	0	0	0	0	0	0
Pericoronaritis	0	1	0	0	0	0	0	0
Línea alba	0	2	0	0	0	0	0	2
Queilitis	1	1	0	1	0	0	0	0
Atrofia	0	0	0	0	0	1	0	0
Lengua saburral/vellosa	2	1	1	0	0	0	0	0
Hiperplasia fibrosa	0	1	0	1	0	0	0	0
Pigmentación melanocítica	0	1	0	0	0	0	0	0
Síndrome de Sjögren	1	2	0	0	0	0	0	0
Torus mandibular	5	5	0	0	0	0	0	0
Osteonecrosis mand	1	0	0	0	0	0	0	0
Parestesia n. dent. inf.	1	1	0	0	0	0	0	0
Gingivitis por placa bact	0	0	0	1	0	2	0	0
Úlcera neutropénica	0	0	0	1	0	0	0	0
Depapilación lingual	0	0	1	0	0	0	0	0

Tabla V.43. Distribución de las lesiones según el número de ellas y pre o post-zometa.

Si distribuimos las lesiones orales por género y por grupos de edad, observamos que el grupo que predomina es el de no lesiones es decir, el de salud oral, con un total de 131 pacientes sin ninguna lesión.

Las lesiones fueron más prevalentes en las mujeres, sobre todo en las edades avanzadas de la vida, entre 55 y 74 años, que fueron las edades en las que también predominaron estas lesiones en los varones (Tabla V.44).

	Salud oral	Salud oral	Lesión oral	Lesión oral
Sexo	♂	♀	♂	♀
25-34	1	1	0	0
35-44	2	2	0	2
45-54	12	11	1	0
55-64	25	32	4	10
65-74	14	19	3	9
>75	7	5	2	3
TOTAL	61	70	10	24

Tabla V.44. Distribución de las lesiones orales por género y por grupos de edad.

V.1.7. PATOLOGÍA ÓSEA.

Uno de los objetivos del presente estudio era valorar las lesiones óseas a nivel mandibular, en pacientes con mieloma múltiple, para lo cual establecimos dos grupos, en función del momento de la toma del Zometa, y se analizaron las distintas áreas mandibulares que quedaron dibujadas en la Ortopantomografía.

- 1. Sínfisis mandibular
- 2. Borde alveolar del cuerpo mandibular
- 3. Porción central del cuerpo mandibular
- 4. Borde inferior del cuerpo mandibular
- 5. Ángulo mandibular
- 6. Borde posterior de la rama mandibular
- 7. Porción central de la rama mandibular
- 8. Borde anterior de la rama mandibular
- 9. Apófisis coronoides
- 10. Cóndilo mandibular

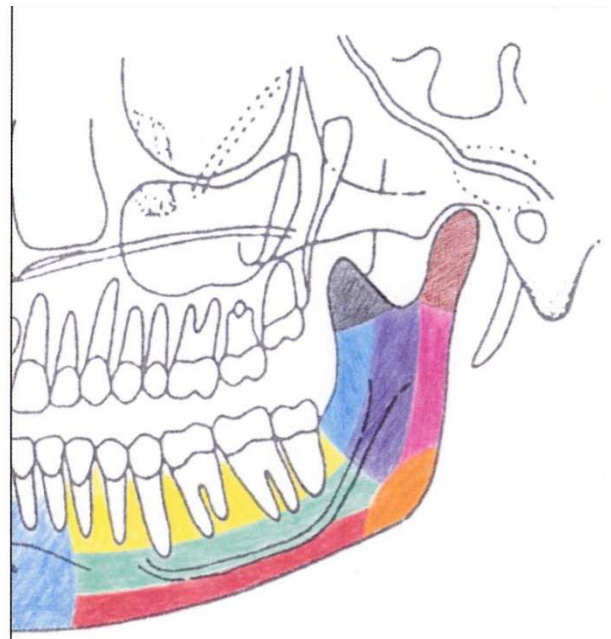


Figura V.2. Distribución de las áreas mandibulares estudiadas, codificadas por números y colores.

Es muy superior el porcentaje de pacientes sin lesiones óseas, pero cuando existen casi siempre son osteolíticas.

Las zonas donde predominaban las lesiones osteolíticas eran las denominadas 3.4, 3.5 y 3.8, 4.4, 4.5 y 4.8, en los dos grupos de pacientes.

Así mismo, las zonas donde era más prevalente la lesión osteocondensante fueron en 3.7, y 3.8, igualmente, en los dos grupos de pacientes (Tabla V.45 y V.46).

	4.10	4.9	4.8	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1
No lesión	149	141	126	140	130	129	129	141	143	153
Osteolítica	16	23	38	24	34	35	35	23	22	12
Osteocondensante	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0

Tabla V.45. Distribución de las lesiones óseas en las distintas áreas del 4º cuadrante.

La zona con lesiones osteolíticas más prevalentes fueron en el área 4.8, seguidas de 4.5 y 4.4. Sin embargo, aparecen lesiones osteocondensantes, que aunque escasas en número, afectan a la mayoría de las localizaciones estudiadas.

	3.10	3.9	3.8	3.7	3.6	3.5	3.4	3.3	3.2	3.1
No lesión	149	143	127	140	131	130	126	134	144	154
Osteolítica	15	22	36	23	33	35	39	30	21	11
Osteocondensante	1	0	2	2	1	0	0	1	0	0

Tabla V.46. Distribución de las lesiones óseas en las distintas áreas del 3º cuadrante.

Las lesiones osteolíticas más prevalentes se dan en las áreas 3.4, seguido de 3.8 y 3.5. Las pocas lesiones radiocondensantes se dan en 3.7 y 3.8, pero tan sólo con 2 casos en cada zona, y con menor afectación de localizaciones que en la otra hemimandíbula.

V.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

V.2.1. GÉNERO con:

V.2.1.1. Tratamiento con zometa.

Tras aplicar una prueba de χ^2 (chi-cuadrado) entre sexo y zometa, observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

V.2.1.2. Edad: media e intervalos.

Tras aplicar una prueba de chi-cuadrado entre sexo y los grupos de edad, se aprecia que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

V.2.1.3. Patología cariosa.

Realizamos una ANOVA entre el sexo y las diferentes variables de patología cariosa - Caries, ausencias, obturaciones, CAO, CAOM, CAOS e IR-, observando que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

V.2.1.4. Índice de higiene oral (IP).

Realizamos una prueba de homogeneidad de varianzas y una ANOVA, entre el sexo y el índice de placa, y no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

V.2.1.5. Patología oral.

No hay diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre el sexo y la patología oral.

V.2.1.6. Patología ósea.

No hay diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre el sexo y la patología ósea.

V.2.2. TRATAMIENTO ZOLEDRÓNICO con:**V.2.2.1. Edad: media e intervalos**

Aplicamos la T de STUDENT para medias de edad y realizamos ANOVA para intervalos de edad, encontrando que no hay diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$) entre la edad y el tratamiento con zometa.

V.2.2.2. Patología cariosa.

Se estudia mediante ANOVA la relación existente entre la administración de zometa y patología cariosa (caries, ausencias, obturaciones, CAO, CAOS, CAOM, IR), encontrando que sólo hay una relación estadísticamente significativa ($p<0.05$), entre la caries y el tratamiento con zometa.

V.2.2.3. Índice de higiene oral.

Aplicando un ANOVA, no se aprecia interdependencia estadísticamente significativa.

V.2.2.4. Patología oral.

Tras realizar una prueba estadística de chi cuadrado, no se estableció ninguna interrelación estadísticamente significativa ($p<0.05$) entre la edad y patología oral.

V.2.2.5. Patología ósea.

Tras realizar una prueba estadística de chi cuadrado, se estableció una relación estadísticamente significativa ($p<0.05$) entre las áreas mandibulares afectadas 3.8 y 4.8, y el hecho de que el paciente estuviera o no en tratamiento con zometa.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,134 ^a	2	,017
Razón de verosimilitudes	8,622	2	,013
N de casos válidos	165		

Tabla V.47. Prueba de chi-cuadrado para área 3.8 y zometa.

Para averiguar dónde está la asociación o relación entre los factores estudiados, se acudió al análisis de los residuos.

			ZOMETA		Total
			1	2	
zona 3.8	0	Recuento	62	65	127
		Frecuencia esperada	54,6	72,4	127,0
		Residuos corregidos	2,7	-2,7	
	1	Recuento	8	28	36
		Frecuencia esperada	15,5	20,5	36,0
		Residuos corregidos	-2,9	2,9	
	2	Recuento	1	1	2
		Frecuencia esperada	,9	1,1	2,0
		Residuos corregidos	,2	-,2	
Total	Recuento	71	94	165	
	Frecuencia esperada	71,0	94,0	165,0	

Tabla V.48. Tabla de contingencia de zona 3.8 con/sin tratamiento con zometa.

Por el análisis de residuos se determina la existencia de una interdependencia directa entre ausencia de lesiones osteolíticas y antes del tratamiento con zometa, e igualmente en su presencia si el paciente lo está recibiendo.

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,575 ^a	2	,037
Razón de verosimilitudes	7,175	2	,028
N de casos válidos	165		

Tabla V.49. Pruebas de chi-cuadrado para área 4.8 y zometa.

Al realizar un análisis de residuos, se aprecia lo mismo que en la zona 3.8, es decir relación de ausencia de osteolisis y ausencia de tratamiento con bifosfonatos, al igual que presencia de focos osteolíticos y administración de ácido zoledrónico.

			ZOMETA		Total
			1	2	
zona 4.8	0	Recuento	61	65	126
		Frecuencia esperada	54,2	71,8	126,0
		Residuos corregidos	2,5	-2,5	
1	1	Recuento	10	28	38
		Frecuencia esperada	16,4	21,6	38,0
		Residuos corregidos	-2,4	2,4	
2	2	Recuento	0	1	1
		Frecuencia esperada	,4	,6	1,0
		Residuos corregidos	-,9	,9	
Total		Recuento	71	94	165
		Frecuencia esperada	71,0	94,0	165,0

Tabla V. 50. Tabla de contingencia de zona 4.8 con zometa.

V.2.3. EDAD cuantitativa (media):

Si aplicamos un coeficiente de correlación de Pearson para valorar la interdependencia existente entre las diferentes **variables de caries** observamos que se establece una correlación estadísticamente significativa de la edad con:

- Ausencias: correlación positiva, con un $p < 0.01$. A más edad, más ausencias.
- IR: correlación negativa, con un $p < 0.01$. A más edad, menor IR.
- CAOS: correlación positiva, con un $p < 0.05$. A más edad, más CAOS, posiblemente por el componente ausencias.

	EDAD
Caries	$p > 0.05$
Ausencias	$p < 0.01 (+)$
Obturaciones	$p > 0.05$
IR	$p < 0.01 (-)$
CAO	$p > 0.05$
CAOS	$p < 0.05 (+)$
CAOM	$p > 0.05$

Tabla V.51. Edad con patología cariosa, aplicando el test de correlación.

Con el resto de variables de caries no se establece ningún tipo de correlación estadísticamente significativa.

Si correlacionamos la **edad con el índice de placa**, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Con respecto a las variables cualitativas, si correlacionamos la **edad con la patología oral**, aplicando un ANOVA, no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa ($p>0.05$).

Si correlacionamos la **edad con la patología ósea**, es decir, con cada una de las patologías (osteolisis / osteocondensación) que pueden encontrarse en las diferentes áreas en que se ha dividido la mandíbula, y tras aplicar una ANOVA, no encontramos ninguna relación estadísticamente significativa ($p>0.05$).

Intervalos de EDAD con:

V.2.3.1. Patología cariosa.

Tras aplicar la prueba estadística de Levene vemos que hay parámetros de la caries que tienen homogeneidad de varianzas, y otros que no. Tras aplicar las pruebas de robustez de medias, observamos relación con obturaciones, CAO y CAOM. Si aplicamos una ANOVA, vemos que las ausencias y el CAOS tienen una relación estadísticamente significativa ($p<0.05$) con los grupos de edad.

V.2.3.2. Índice de higiene oral.

No hay relación, entre intervalos de edad e índice de placa. Si efectuamos una ANOVA, observamos que hay un $p>0.05$ entre los grupos de edad con el número de obturaciones, CAO y CAOM, no así con el resto de índices.

V.2.3.3. Patología oral

Si aplicamos una prueba de chi-cuadrado es >0.05 sin embargo, en el análisis de residuos se aprecia una correlación positiva entre grupo 45-54 años y ausencia de lesiones, hay relación positiva entre la presencia de torus mandibular y el grupo de edad 75-84 años.

V.2.3.4. Patología ósea.

Aplicamos una prueba de chi-cuadrado para establecer la relación existente entre el tipo de patología ósea (osteolisis/ostecondensación) con las zonas en las que hemos dividido la hemimandíbula, y obteniendo en la mayoría de los casos que no hay una relación significativa.

En el tercer cuadrante obtenemos:

Zona 3.1: No hay diferencia significativa (DS) ($p>0.05$) para chi-cuadrado,

Zona 3.2. No DS ($p>0.05$) para chi-cuadrado de Pearson.

Zona 3.3. No DS ($p>0.05$) para chi-cuadrado de Pearson.

Zona 3.4. No DS ($p>0.05$) para chi-cuadrado de Pearson.

Zona 3.5. No DS ($p>0.05$) para chi-cuadrado de Pearson.

Zona 3.6. No DS ($p>0.05$) para chi-cuadrado de Pearson.

Zona 3.7. A pesar de dar $p>0.05$ para chi-cuadrado, existe en el grupo > 85 años, correlación negativa para ausencia de lesión y positiva para radiolúcida al efectuar un análisis de residuos.

Zona 3.8. No DS para chi-cuadrado de Pearson.

Zona 3.9. No DS para chi-cuadrado de Pearson.

Zona 3.10: No DS para chi-cuadrado de Pearson.

En la zona 3.1, a pesar de que chi-cuadrado es > 0.05 , en el análisis de residuos hay relación directa con presencia de lesiones osteolíticas, un resumen se ven en la tabla V.55.

	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7	3.8	3.9	3.10
NO LESIÓN ÓSEA	RI	NS	NS	NS	NS	NS	RI	NS	NS	NS
OSTEOLISIS	RD	NS	NS	NS	NS	NS	RD	NS	NS	NS
OSTEOCONDENSACIÓN	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla V.55. Prueba de chi-cuadrado. Lesión ósea con localización en hemimandíbula izquierda. NS: no significación estadística ($p > 0.05$): RI: $p < 0.05$, significativa con relación inversa; RD: $p < 0.05$, significativa con relación directa.

Al estudiar el cuarto cuadrante, si aplicamos un chi-cuadrado para ver la relación entre los diferentes grupos de edad y la presencia o no de patología ósea en las diferentes áreas en las que hemos dividido la mandíbula, observamos lo siguiente:

Zona 4.1: No DS para chi-cuadrado de Pearson ($p > 0.05$).

Zona 4.2: A pesar de dar $p > 0.05$ para chi-cuadrado, existe en el grupo > 85 años, correlación positiva para lesiones radiolúcidas al efectuar un análisis de residuos.

Zona 4.3: No DS para chi-cuadrado de Pearson ($p > 0.05$).

Zona 4.4: No DS para chi-cuadrado de Pearson ($p > 0.05$).

Zona 4.5: No DS para chi-cuadrado de Pearson ($p > 0.05$).

Zona 4.6: No DS para chi-cuadrado de Pearson ($p > 0.05$).

Zona 4.7: No DS para chi-cuadrado de Pearson ($p > 0.05$).

Zona 4.8: No DS para chi-cuadrado de Pearson ($p > 0.05$).

Zona 4.9: A pesar de dar $p > 0.05$ para chi-cuadrado, existe en el grupo de 45-54 años, correlación positiva para lesión radioopaca, y correlación negativa para lesión radiolúcida al efectuar un análisis de residuos.

Zona 4.10: No DS.

Al igual que en 3.1, a pesar de chi-cuadrado > 0.05 , en el grupo 45-54 hay relación directa entre lesiones osteolíticas y zona 4.1. En este grupo de edad también sucede esto en zona 4.3 y con el grupo de 35-44 en la zona 4.4, ocurriendo esto igualmente en el grupo de 75-84 en la zona 10.

La única zona con lesiones radioopacas y que da relación directa, se halla en el grupo de 45-54.

Un resumen de esto se observa en la tabla V.56.

	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8	4.9	4.10
NO LESIÓN ÓSEA	RI	RI	RI	RI	NS	NS	NS	NS	NS	RI
OSTEOLISIS	RD	RD	RD	RD	NS	NS	NS	NS	RI	RD
OSTEOCONDENSACIÓN	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	RD	NS

Tabla V.56. Prueba de chi-cuadrado. Lesión ósea con localización en hemimandíbula derecha. NS: no significación estadística ($p > 0.05$): RI: $p < 0.05$, significativa con relación inversa; RD: $p < 0.05$, significativa con relación directa.

V.2.4. PATOLOGÍA CARIOSA.

Si aplicamos un test de correlación para ver la asociación existente entre las diferentes variables cuantitativas, observamos, según se aprecia en la tabla, que se establece una correlación estadísticamente significativa de la patología cariosa entre:

a) **Caries** con:

- Obturaciones: correlación negativa, con un $p < 0.05$
- IR: correlación negativa, con un $p < 0.01$
- CAO y CAOM: correlación positiva ambas, con un $p < 0.01$.

Con el resto de variables no se establece ningún tipo de correlación estadísticamente significativa

b) **Ausencias** con:

- IR: correlación negativa, con un $p < 0.05$
- CAO, CAOM, CAOS: correlación positiva, con un $p < 0.01$, respectivamente.

c) **Obturaciones** con:

- IR: correlación positiva, con un $p < 0.01$
- CAO y CAOM: correlación positiva ambas, con un $p < 0.01$.
- CAOS: correlación positiva, con un $p < 0.05$.

d) **CAO** con:

- CAOM y CAOS: correlación positiva, con un $p < 0.01$, respectivamente.

e) **CAOM** con:

- CAOS: correlación positiva, con un $p < 0.01$.

	A	O	CAO	CAOM	CAOS	IR
C	NS	p<0.05 (+)	p<0.01 (+)	p<0.01 (+)	NS	p<0.01 (-)
A		NS	p<0.01 (+)	p<0.01 (+)	p<0.01 (+)	p<0.05 (-)
O			p<0.01 (+)	p<0.01 (+)	p<0.05 (+)	p<0.01 (+)
CAO				p<0.01 (+)	p<0.01 (+)	NS
CAOM					p<0.01 (+)	NS
CAOS						p<0.05 (-)

Tabla V.52. Cuadro resumen de correlaciones entre las distintas variables de patología cariosa.

V.2.4.1. Índice de higiene oral

Si aplicamos un test de correlación para ver la asociación existente entre las diferentes variables de caries con el índice de higiene oral, observamos que no existe una correlación estadísticamente significativa.

V.2.4.2. Patología oral

Si establecemos una prueba de homogeneidad de varianzas (test de Levene) obtenemos que para los pacientes que tienen solo una lesión, tras aplicar las pruebas de robustez de medias, hay una correlación estadísticamente significativa entre patología oral y el número de obturaciones y el CAOM.

Sin embargo, si aplicamos una ANOVA, porque según la prueba de Levene las varianzas no son homogéneas, la relación es estadísticamente significativa entre la patología

Tabla V.53. Tabla resumen de ANOVA entre variables de patología cariosa con localizaciones de la hemimandíbula izquierda.

ZONA 3.1.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

ZONA 3.2.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

ZONA 3.3.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

ZONA 3.4.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 3.5.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 3.6.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 3.7.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

ZONA 3.8.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 3.9.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

ZONA 3.10.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6	4.7	4.8	4.9	4.10
Caries							ANOVA < 0.05			
Ausencias									ANOVA < 0.05	
Obturaciones										ANOVA < 0.05
IR	NS	NS	NS	ANOVA < 0.05	ANOVA < 0.05	ANOVA < 0.05		ANOVA <0.05		ANOVA < 0.05
CAO										
CAOM										
CAOS									ANOVA < 0.05	

V.54. Tabla resumen de ANOVA entre variables de patología cariosa con localizaciones de la hemimandíbula derecha.

ZONA 4.1.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

ZONA 4.2.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$).

ZONA 4.3.

Tras realizar una ANOVA, no se observan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

ZONA 4.4.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 4.5.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 4.6.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 4.7.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para caries.

ZONA 4.8.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR.

ZONA 4.9.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para ausencias y C.A.O.S.

ZONA 4.10.

Tras realizar un test de Levene y las pruebas de robustez de medias de Welch y Brown-Forsythe se obtiene una relación estadísticamente significativa para el IR y obturaciones.

V.2.5. INDICE DE HIGIENE ORAL, con:

V.2.5.1. Patología oral.

No existen diferencias estadísticamente significativas.

V.2.5.2. Patología ósea

Tras aplicar una ANOVA no existen diferencias estadísticamente significativas con el tercer ni con el cuarto cuadrante mandibular.

VI. DISCUSIÓN.

VI. 1. GENERALIDADES.

En primer lugar, hemos de decir, que en la literatura consultada, no se han encontrado estudios o trabajos similares a éste, por lo que, para poder contrastar resultados en la discusión, hemos utilizado Tesis doctorales publicadas, que tratan en cierta forma el tema. Por un lado, haremos comparaciones con la tesis de la Dra. Ana Hernández Fernández (232), defendida en la Universidad de Murcia, en la que hace un estudio epidemiológico del estado de salud bucodental de los pacientes que van a ser sometidos a TPH por diferentes patologías, así como la tesis del Dr. Juan Antonio Ruiz Roca (233), que hace referencia a pacientes con leucemia que van a ser sometidos a TPH, tesis también defendida en la misma universidad.

Por último, usaremos como referencia o como grupo control los datos de la tesis del Dr. Federico Martínez López (234), compañero de nuestra Unidad Docente en la Facultad de Odontología de Murcia, cuyo trabajo se llevó a cabo sobre una población general que acude a consulta en el gabinete dental de un ambulatorio.

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

Como ya comentamos anteriormente, el cáncer es la segunda causa principal de muerte, por detrás de las enfermedades cardíacas. Sin embargo, las muertes por enfermedad cardíaca han disminuido un 45% en los EE.UU desde 1950, y continúan descendiendo, mientras que las muertes por cáncer están aumentando. En el año 2000, se diagnosticaron 1.22 millones de casos nuevos de cáncer (235).

Las estimaciones obtenidas en la incidencia de cáncer en España, demuestran un

aumento en ambos sexos (236). Estos incrementos, entre otros factores, deben atribuirse al envejecimiento de la población, es decir, a la mayor esperanza de vida.

Majorana y cols. (236) exponen en su trabajo que, las complicaciones orales pueden suponer una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes que están sometidos a TPH, debido a que pueden interferir con el trasplante. La mucositis ocasionada por la toxicidad del régimen de acondicionamiento y la infección, son los problemas clínicos más severos. Por ello, una caries o una periodontitis no tratada, pueden derivar en severas infecciones orales o sistémicas. Si además se desarrolla EICH, puede comprometer aún más la supervivencia del paciente trasplantado, pues este suele cursar entre otras manifestaciones, con lesiones liquenoides y ulcerosas (235).

VARIABLES GENERALES.

VI. 2. GÉNERO.

En nuestro estudio se han recogido datos de un total de 165 pacientes, de los cuales el 44.8% eran varones y el 55.2% eran mujeres, es decir hay predominio del sexo femenino. Estos **porcentajes de género**, son algo diferentes a los que presentan los habitantes de la Región de Murcia, ya que según el INE (31), la población de Murcia a fecha de 1 de Julio de 2010 era de 1.465.808 habitantes, de los cuales 742.406 (50.64%) eran varones y 723.402 (49.36%) eran mujeres, es decir, una población bastante homogénea en cuanto al género (31). Para otros autores como Hernández Fernández (232) la proporción hombre/mujer fue 58% frente a 42%, muy similar a la de Ruiz Roca (233) cuya proporción fue hombre/ mujer fue de 57.5% frente 42.5%, mientras que para otros autores como Martínez López (234), la proporción hombre/mujer fue de 47.2% frente a 52.8%, y para López Galindo y cols (14), de 43.2% frente a 56.8%, es decir, un claro predominio de mujeres, tal y como ocurre en nuestro estudio.

Si vemos la tabla VI.1 con los resultados de diferentes autores, nos daremos cuenta que la distribución por géneros (expresada en %) está dentro del rango de valores extremos.

Cuando hemos valorado la posibilidad que el género influyese en la aparición de otras patologías estudiadas en nuestro trabajo, tras las pertinentes comparaciones estadísticas se puede afirmar que no ha tenido ningún tipo de influencia sobre el resto de variables analizadas.

	R. de Murcia (31)	Martínez López (234)	López Galindo (14)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Hombres	50.64	47.2	43.2	58	57.5	44.8
Mujeres	49.36	52.8	56.8	42	42.5	55.2

Tabla VI.1. Distribución por géneros según diferentes autores.

VI.3. EDAD.

La **edad media**, fue de 62.24 años, con una desviación típica de 9.92. El valor mínimo fue de 30 años, y el valor máximo de 90 años. Según afirma el INE (31), la media de edad de la población española fue de 40 años en el año 2001, y de 40.2 (38.9 años para los varones y 41.6 años para las mujeres) en 2006, aunque el inevitable envejecimiento de la población ha comenzado a frenarse gracias a la llegada de los inmigrantes cuya edad media, en el año 2004, era de 32,8 años (31).

Para autores como Martínez López (234), Ruiz Roca (233) o Hernández Fernández (232), la edad media de sus muestras fueron de 39.77, 39.14 y de 42.4 años respectivamente, es decir, diferentes a las de nuestro estudio.

Por tanto la edad media de nuestra resulta poco coincidente con la edad media nacional y la de otros autores con trabajos similares. Esto se debe a que la enfermedad que aqueja a nuestros pacientes es de aparición en las fases más tardías de la vida (232).

En cuanto a la distribución por intervalos de edad, observamos que la mayoría de pacientes se sitúan en el rango de edad entre los 55-64 años, seguido del grupo de 65-74 años, es decir, predominan las edades avanzadas de la vida, de los 55 a los 74 años, aproximadamente. Los grupos minoritarios en cuanto a número, fueron los menores de 44 años, por lo que se deduce que es una enfermedad que tiene una baja prevalencia en población joven. Tan solo nos encontramos un paciente mayor de 85 años, concretamente con 90 años.

Sin embargo, si comparamos los **grupos de edad** de este trabajo con los de la población murciana, a fecha de 1 de Julio de 2010, según el INE (31), vemos que los porcentajes de los grupos son poco coincidentes (tabla VI-2).

Grupos de Edad	TESIS	MURCIA (www.ine.es)
0-14	0 (0%)	257.732 (17.58%)
15-24	0 (0%)	170.179 (11.6%)
25-34	2 (1.21%)	256.514 (17.5%)
35-44	5 (3.03%)	253.769 (17.3%)
45-54	24 (14.54%)	193.846 (13.22%)
55-64	70 (42.42%)	134.670 (9.18%)
65-74	47 (28.48%)	100.368 (6.85%)
>74	17 (10.3%)	98.730 (6.7%)
TOTAL	165 (100%)	1.465.808 (100%)

Tabla VI.2. Comparativa de la distribución de las edades por grupos en nuestra muestra y en la Región de Murcia (31).

Para Martínez López (234) y Ruiz Roca (232), los más numerosos fueron el grupo de 1-14 años (21%) para el primero, y el de 35-44 años (22.5%) para el segundo, es decir, datos muy dispares también respecto a los nuestros. Mientras que para Hernandez Fernández (232), cuyo grupo más numeroso fue el grupo de 55-64 años (27.7%), coincide con nuestro grupo más numeroso, puesto que la mayoría de las patologías que son tratadas mediante TPH son de aparición en población de edad avanzada (232).

VI.4. TRATAMIENTO CON ÁCIDO ZOLEDRÓNICO.

El ácido zoledrónico es una de las dos variables dicotómicas fundamentales en este estudio y, “a priori”, uno de los factores que puede influenciar o estar relacionado con otras variables, también contempladas en este trabajo. Sin embargo, su influencia o relación ha sido menor de lo esperada.

De los 165 pacientes estudiados, que padecían mieloma múltiple, 71 los vimos antes de someterse al tratamiento con Zometa, y 94 cuando ya habían comenzado el tratamiento con el mismo, siendo la distribución por sexos muy en Pre-zometa y algo escorada hacia la mujer en Post-zometa.

Al buscar si existía relación entre género y recibir bifosfonatos, en los resultados obtenidos hemos podido comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativa entre el género y estar o no en tratamiento con Zometa en nuestra muestra.

VI.5. PATOLOGÍA CARIOSA.

1) **NÚMERO DE CARIES.** La mayoría de datos referidos a la caries dental en adultos (nº de caries, ausencias, obturaciones), no han podido ser contrastados al no encontrarse trabajos que analicen los mismos parámetros, aunque si existen para los jóvenes, y sobre todo, para los índices C.A.O. y C.A.O.M. Sin embargo, esos datos no pueden ser contrastados con los nuestros por la edad de la muestra, pues casi todos los artículos revisados hablan de prevalencia de caries e índices de salud bucodental en poblaciones infantiles, concretamente en menores de 15 años, y en nuestro estudio este grupo de edad es inexistente.

En cuanto a la **caries dental**, y como conceptos generales, hemos de decir, que según autores como Santos Martí y cols. (237), es la tercera enfermedad en frecuencia en nuestro país, después del cáncer y las enfermedades cardiovasculares, y la enfermedad oral más frecuente, suponiendo además, la principal causa de pérdida de dientes en España y con respecto a la etiología multifactorial de la caries dental, se piensa que la placa bacteriana, y más concretamente microorganismos como el *Streptococcus Mutans* o el *Lactobacillus*, están en relación con la aparición de caries (238). Por ello, no es de extrañar que los pacientes con mayores depósitos de placa bacteriana, suelen ser también los que más dientes cariados presenten. Sin embargo, en el estudio realizado por López Galindo (14), no se cumple esta premisa, puesto que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el IP y el nº de caries, y esto también sucede en nuestro estudio, donde obtenemos una $p > 0.05$ ($p = 0.336$).

Para estos mismos autores, López Galindo y cols. (14), hay una relación significativa entre la caries y las ausencias, las obturaciones y el C.A.O, mientras que en nuestro estudio no hemos encontrado esta circunstancia.

En relación a la patología cariosa y la administración de zometa, si es importante decir que hemos encontrando asociación estadísticamente significativa entre la aparición de caries y pacientes antes y después de haber recibido zometa ($p < 0.05$).

Se observa en nuestro estudio que la variable caries es más numerosa en el grupo de pacientes que no han recibido la administración de zometa que en el que si lo han recibido. Esto se puede explicar porque en la visita previa a la administración de bifosfonatos se insiste en eliminar las caries y arreglarse la boca. Por eso aumentan los valores de las variables obturación e índice de restauración en el grupo de pacientes en tratamiento con bifosfonatos. Si bien, dicho aumento no es estadísticamente significativo.

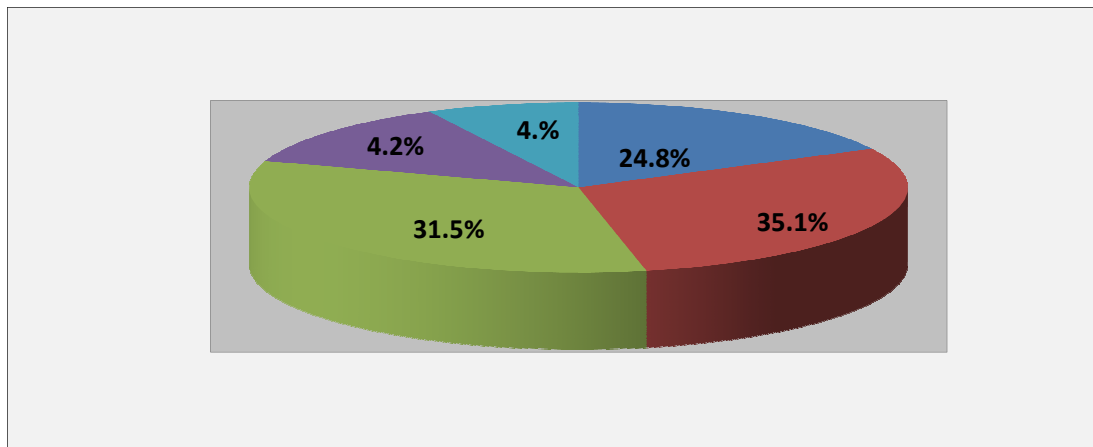


Gráfico VI. 1. Distribución del número de pacientes afectados por caries.

Por grupos de edad, obtuvimos que el grupo con mayor media de caries fue el situado entre 35-44 años, tal y como se puede ver en el siguiente gráfico VI.2.

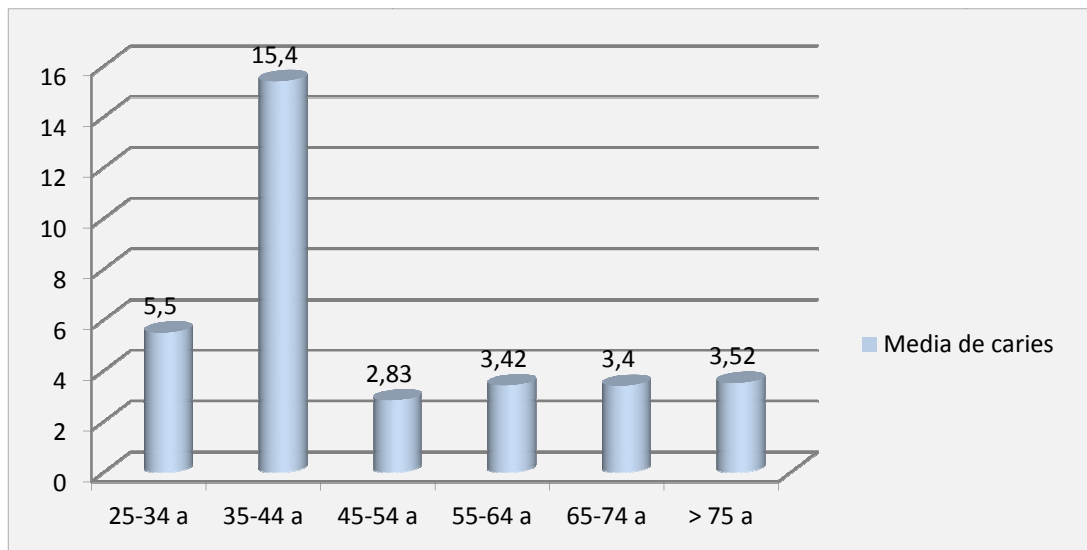


Gráfico VI. 2. Distribución de medias de caries por grupos de edad.

En un trabajo publicado por la Fundación Dental Española (239), se hace un estudio prospectivo de datos hasta el 2020. Una de las cuestiones que plantean es la evolución del riesgo de caries en el seno de la sociedad española en el año 2020, concluyéndose que el riesgo va a continuar, existiendo un consenso sobre que este problema no va a disminuir de aquí al 2020, independientemente del nivel de análisis considerado (grupo, individuo, diente o superficie dental). En el mejor de los casos, los expertos piensan que se producirá una estabilización, siendo incluso posible un aumento del riesgo de patología (gráfica VI.3) (239).

González Sánchez y cols. (240) realizaron un estudio transversal sobre 245 adultos jóvenes trabajadores venezolanos, en los que analizaron, entre otras variables, la morbilidad por caries dental. El resultado fue que el 90.6% de la muestra tenía caries, incrementándose ésta con la edad, y situándose la edad más afectada, los 30 años, con un 94.4%, predominando el sexo masculino, en un 91.2%, pero sin que existieran entre estos parámetros o variables, unas relaciones estadísticamente significativas.

Según otros estudios realizados en Chile (241), la presencia de caries dental en la exploración, para la población de 35-44 años fue del 98 al 100% mientras que para el grupo de 65-74 años fue del 100%, es decir, todos los pacientes tenían al menos una caries.

En la tesis doctoral presentada por Eustaquio (242), en la que realizó un estudio transversal en la Comunidad Valenciana, en 733 adultos jóvenes con edades entre 35-44 años, y en 531 adultos mayores entre 65-74 años, obtuvo los siguientes resultados (tabla VI-3):

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

Tabla VI.3. Estudio transversal en la Comunidad Valenciana (242).

Es decir, que además de ser elevada su presentación, aumentaba con la edad, mientras que en nuestro caso, la mayor cantidad de caries presentes se da en el grupo de menor edad

Para Martínez Tello (243), la media de caries en una población diabética fue de 2.28 ± 0.22 (DT: 2.81), mientras que para la población control fue de 1.97 ± 0.34 (DT: 2.87), sin que se encontraran diferencias significativas entre ambos grupos. En cuanto a los datos obtenidos por Hernández Fernández (232), la media de caries fue de 4.69, siendo el grupo de 45-54 años el de mayor media de caries, y en la tesis de Ruiz Roca (233) la media de caries fue de 4.21, con una DT de 3.597, encontrándose el valor mayor en el grupo de 25-34 años.

A la vista de lo anterior podemos ver que si bien la media de caries de nuestro trabajo es muy superior a la población tanto normal como diabética de Martínez Tello (243), es un poco inferior a la de la población normal de Martínez López (234), a la de oncológicos de Hernández Fernández (232) y a la de leucémicos de Ruiz Roca (233) (Tabla VI.4).

	Martínez López (234)	Martínez Tello (243)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Media de Caries	4.11	2.28	4,69	4.21	3.38

Tabla VI.4. Media de Caries para diferentes autores en sus estudios.

2) AUSENCIAS

La variable “ausencia” fue también una variable estudiada en nuestro trabajo. De la muestra total, encontramos un alto porcentaje de ausencias (86.7%), es decir 144 individuos y su número aumentaba conforme avanzaba la edad de los individuos que conformaban la muestra del estudio. De los 144 con dientes ausentes, 38 (23%) tenían entre 1 y 3 ausencias en boca, 59 (35.8%) presentaron 4 y 7, tan sólo 15 (9%) enfermos obtuvieron un recuento de entre 8 y 10 pérdidas dentales y 32 (19.4%) pacientes fueron diagnosticados de más de 10 dientes ausentes (Gráfico VI.3).

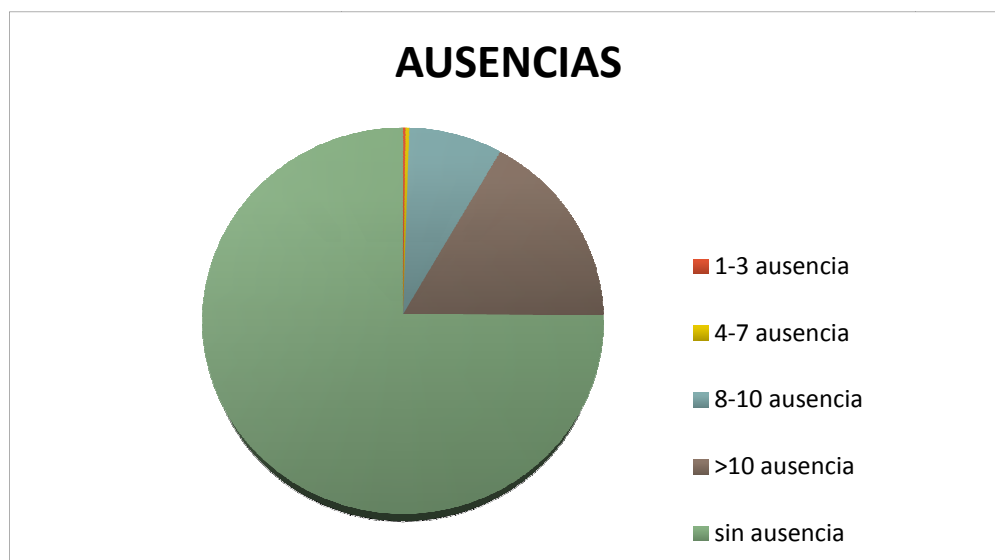


Gráfico VI.3. Distribución de la muestra según número de ausencias

La media global fue de 6.28 ± 0.675 caries para el grupo de pacientes que aún no habían recibido zometa y de 6.09 ± 0.586 para el grupo en tratamiento con zometa.

Por franja de edad, el grupo de mayores de 75 años presentaba un mayor número de ausencias Gráfico VI.4:

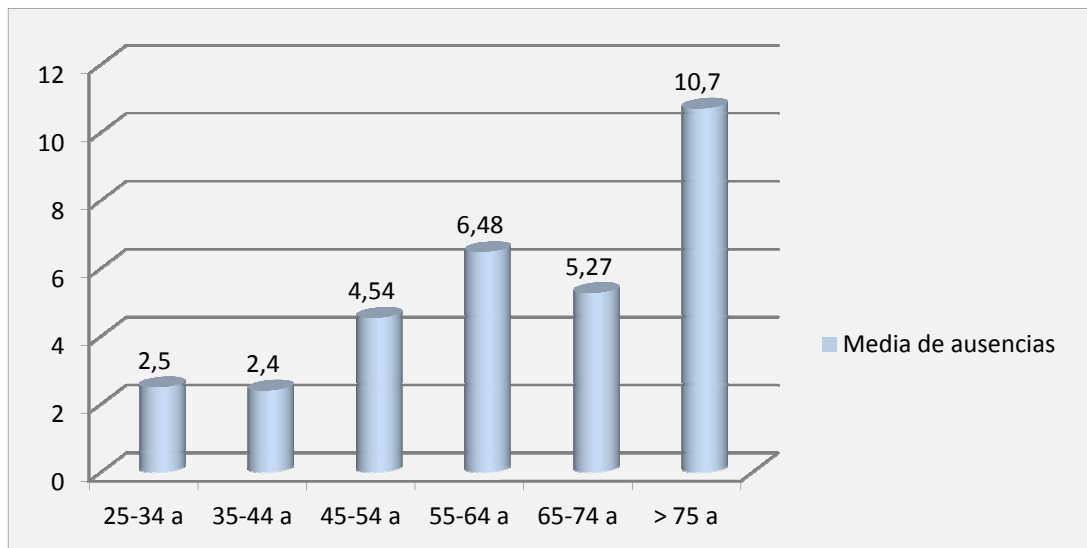


Gráfico VI.4. Distribución de medias de ausencias por grupos de edad.

Eustaquio (242) obtuvo en su estudio los siguientes resultados: el 95.1% de los individuos de 35-44 años presentan 21 o más dientes presentes en boca, mientras que este porcentaje para el grupo de mayor edad (65-74 años) es 41.1%. La media de dientes presentes es de 26.05 y 14.92, para el grupo de menor y mayor edad, respectivamente, y la de ausentes de 1.95 para el primer grupo y de 13.08 para el segundo. El porcentaje de desdentados totales es de 0.1% para el grupo más joven y de 20.7% para el grupo de mayor edad, y si analizamos los datos de éste último grupo según el género, vemos que el 24.7% de varones eran desdentados, frente al 17.6% de mujeres, siendo estos datos estadísticamente significativos ($p < 0.05$), (el grado de edentulismo según sexo, para el grupo 65-74 años).

Para otros autores como Martínez López (234), la media de las ausencias se estableció en 4.22, con una DT de 6.125, es decir, una media inferior a la nuestra. El grupo que más ausencias tuvo fue el de mayores de 75 años, con un promedio de 13.05 ausencias, es decir, el grupo de mayor edad, mientras que la media de ausencias más baja fue la del grupo 1-14 años, siendo ésta de 0.03, es decir, una cifra ínfima.

Para López Galindo y cols. (14), hay una relación estadísticamente significativa entre la edad y las ausencias, de manera que, a más edad, mayor es el número de ausencias, mientras que en nuestro estudio no hemos encontrado relaciones estadísticamente significativas entre la edad y un mayor número de ausencias dentarias.

En los estudios llevados a cabo en Chile (241, 244), la prevalencia de desdentados parciales fue del 79.7% y del 69.8% para el grupo de 34-45 años y 65-74 años, respectivamente. En cuanto a la ausencia total de dientes, ésta fue del 0.4% para el primer grupo y del 29.1% para el segundo.

Para Hernández Fernández (232), el 67% de pacientes presentaba un edentulismo parcial, siendo la media de ausencias de 3.78 ± 0.67 (DT: 5.66). El grupo que más ausencias presentaba era el de 55-64 años de edad, con una media de más de 8 ausencias.

Para Ruiz Roca (233), la media obtenida fue de 3.26, con una DT de 4.090. El grupo que más ausencias presentó fue el de 55-64 años, con una media de 6.84 ausencias, y el que menos el grupo entre 1-14 años, con una media de 0.25 ausencias. El grupo de 35-44 años tuvo una media de 3.52 ausencias.

Para Martínez Tello (243), la media de ausencias fue de 10.65 ± 0.74 (DT: 9.07) para un grupo de diabéticos mientras que para el grupo control fue de 9.12 ± 0.94 (DT: 7.87), no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

Es decir, en nuestro trabajo nuestra media de ausencias tanto en el grupo zometa como en el no zometa fue inferior al de Eustaquio (242) y Martínez Tello (243), mientras que fue superior al trabajo de Martínez López (234), Ruiz Roca (233) y de Hernández Fernández (232) (Tabla VI.5).

	Martínez López (234)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Media de Ausencias	4.22	3.78	3.26	6.17
Grupo de edad con mayor n° de ausencias	grupo de ≥ 75 años	55-64 años	grupo de 35-44 años	grupo de ≥ 75 años

Tabla VI.5. Media de ausencias y grupo con mayor número de ausencias para diferentes autores en sus estudios.

3) OBTURACIONES

En cuanto al número de obturaciones presentes en boca en el momento de la exploración, cabe decir que se han encontrado 64 enfermos sin ningún tipo de tratamiento conservador realizado (38.8%), frente a 101 personas a las que se les había realizado al menos una obturación (61.2%) (Gráfico VI.5).

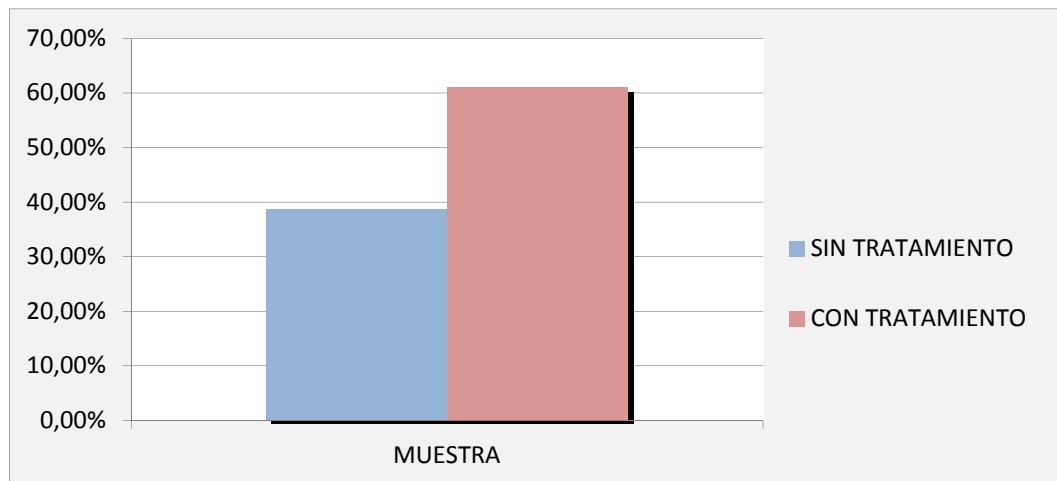


Gráfico VI.5. Distribución de la muestra según tratamiento restaurador.

Por género, la media de obturaciones fue 2.43 ± 0.37 en el caso de los varones, y de 3.30 ± 0.39 , en el caso de las mujeres. La media global fue 2.91 ± 0.274 . No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos.

Para autores como Ruiz Roca (233) la media de obturaciones encontrada fue de 3.29, con una DT de 3.814. El mayor número de obturaciones se encontró en el grupo entre 45-54 años, con una media de 4.5 obturaciones, seguido del grupo de 35-44 y del 25-34 años. Así pues predominan en las edades medias de la vida, entre los 25 y los 54 años. El que menos obturaciones presentó fue el grupo de 1- 14 años, con una media de 0.025 caries.

En cambio, para autores como Martínez López (234), la media fue de 0.84 con una DT de 1.998. En cuanto a la edad, el grupo con más obturaciones fue el de 15-29 años y la media más baja se dio en el grupo de más de 75 años, con una media de 0.17 obturaciones.

Para Hernández Fernández (232), el 41.67% de los pacientes llevaba obturaciones, siendo la media de 1.83, con una DT de 2.97. El grupo de 15-24 años y el de 35-44 años, son los que presentan más dientes restaurados que el resto de los grupos etarios (Tabla VI.6).

	Martínez López (234)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Media de obturaciones	0.84	1.83	3.29	2.91
Grupo de edad con mayor n° de obturaciones	15-29 años	15-24 años y 35-44 años	45-54 años	45-54 años

Tabla VI.6. Media de obturaciones y grupo con mayor número de obturaciones para diferentes autores en sus estudios.

Lo que si llama la atención de nuestro estudio es que tras el análisis de estos datos se desprende que, los pacientes que estaban sometidos a Zometa tenían unas condiciones de presencia de restauraciones más favorables que los pacientes del grupo previos a su administración. Si bien, no se ha encontrado una asociación/relación/influencia de un parámetro en el otro, de forma estadísticamente significativa

4) INDICES DE CARIES: C.A.O, C.A.O.S Y C.A.O.M.

4.1. Índice C.A.O.

El grupo de edad con mayor número de CAO fue el grupo de 35-44 años, seguido del de ≥ 75 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas. (Gráfico VI.6).

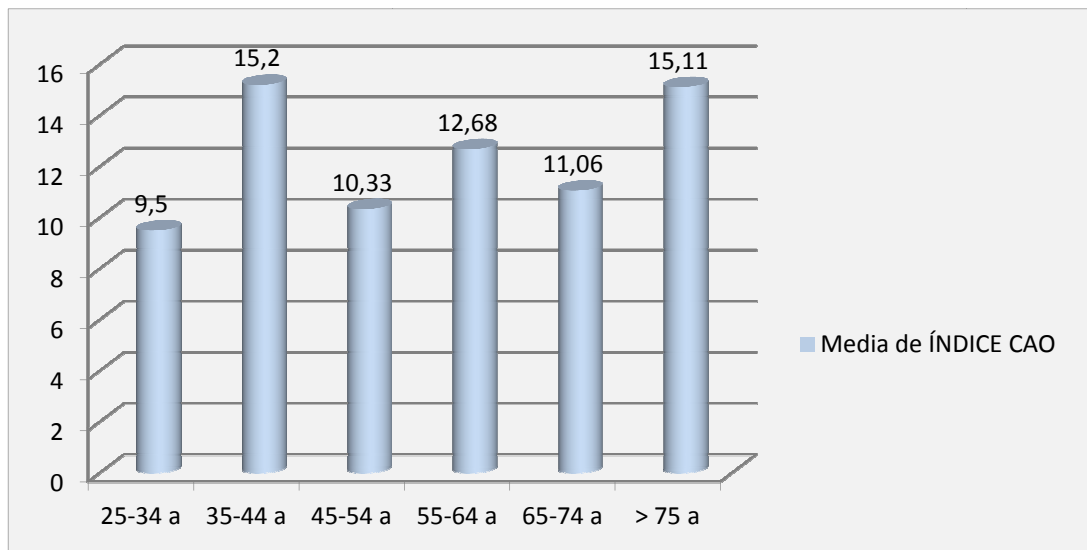


Gráfico VI.6. Distribución de medias de índice CAO por grupos de edad.

Para Ruiz Roca (233), el índice C.A.O global es de 10.78, con una DT de 6.48. En cuanto a su distribución por sexos, en hombres fue de 10.52 mientras que en mujeres fue de 11.12. Por lo que respecta a la distribución por grupos de edad, el que tuvo mayor valor fue el de 55-64 años, con una media de 13.63, y el de menor valor, con 4.38 fue para el grupo de 1-14 años.

Para Martínez-López (234), la media global fue de 9.17, con una DT de 7.27. El índice C.A.O iba aumentando con la edad y en cuanto al sexo, predominó en los varones, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, mientras que en nuestro estudio, el predominio fue de la mujer.

Eustaquio (242), cuyo estudio, como dijimos anteriormente, se llevó a cabo en la Comunidad valenciana, obtuvo un índice C.A.O en el grupo de 35-44 años de 7.64 ± 5.11 , y de 16.38 ± 8.92 en el grupo de 65-74 años. En el grupo 35-44 años, la mujeres presentaban valores significativamente mayores que los obtenidos para los hombres, con un C.A.O de 7.89 frente a un 7.04, respectivamente, al contrario que en el grupo de 65-74 años, en donde en los

hombres este índice fue de 17.51 frente a 15.49 en mujeres; por tanto, tras ser aplicado un test chi-cuadrado, vemos que hay diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) en el trabajo de Eustaquio.

En otro continente, el Sudamericano, observamos que, en un estudio transversal realizado por Morón y cols. (245) sobre una muestra de 54.712 individuos de diferentes etnias venezolanas en las que se compara el C.A.O entre las mismas, se recoge que la media nacional se sitúa en 6.89, siendo los indígenas los que menor valor del índice C.A.O tienen, con un 5.41; para los criollos de 6.97 y de 6.65 para los afrodescendientes. Al calcular el estadístico chi-cuadrado, se obtuvo que existen diferencias estadísticamente significativas entre las etnias ($p < 0.05$).

Para Martínez Tello (243), el C.A.O obtenido en el grupo de diabéticos fue de 15.03 ± 0.70 (DT: 8.62), mientras que para el grupo control las cifras fueron de 14.72 ± 0.91 (DT: 7.68), sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas. En ambos grupos sus cifras son muy superiores a las obtenidas en nuestro estudio.

Según Hernández Fernández (232), la media del C.A.O era de 10.38 ± 0.77 (DT: 6.52), aumentando éste con la edad, de manera que fue más elevado en el grupo de 55-64 años, descendiendo bruscamente en el grupo de 65-74 años, debido a que éste último presentaba un bajo número de pacientes (Tabla VI.7.)

	Martínez López (234)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Media de CAO	9.17	10.38	10.78	12.47
Grupo de edad con mayor índice CAO	65-74 años y > 75 años	15-24 años y 35-44 años	55-64 años	35-44 años

Tabla VI.7. Media de CAO y grupo con mayor número de CAO para diferentes autores en sus estudios.

Al igual que nosotros hemos analizado la prevalencia de patologías bucodentales en pacientes con mieloma, otros autores como Miralles y cols. (246) realizaron un estudio sobre 90 pacientes entre 18 y 50 años, con diabetes tipo 1, que se comparó con un grupo control. Los resultados obtenidos fueron un C.A.O de 7.41 con una DT de 4.17 para el grupo de diabéticos tipo 1, y de 5.63 con una DT de 4.04 para el grupo control que, tras aplicar la t' de Student, se observó una diferencia significativa ($p < 0.05$) en cuanto al índice de caries de ambas, siendo éste mayor en el primer grupo.

En relación a los datos del C.A.O, como resumen, podemos decir que nuestros datos, una vez comparados con el resto de la bibliografía consultada, son superiores a los obtenidos en las poblaciones sudamericanas (245) y al trabajo de Miralles (246), y también superiores a los datos de Martínez Tello (243), tanto en la población normal como en diabéticos, y superiores a los datos de los estudios en la Región de Murcia [Hernández Fernández (232), Ruiz Roca (233) y Martínez López (234)].

4.2. Índice C.A.O.M.

Por lo que respecta al índice C.A.O.M, en nuestro estudio el grupo con mayor índice CAOM fue el grupo de ≥ 75 años (Gráfico VI.7). No hubo diferencias estadísticamente significativas.

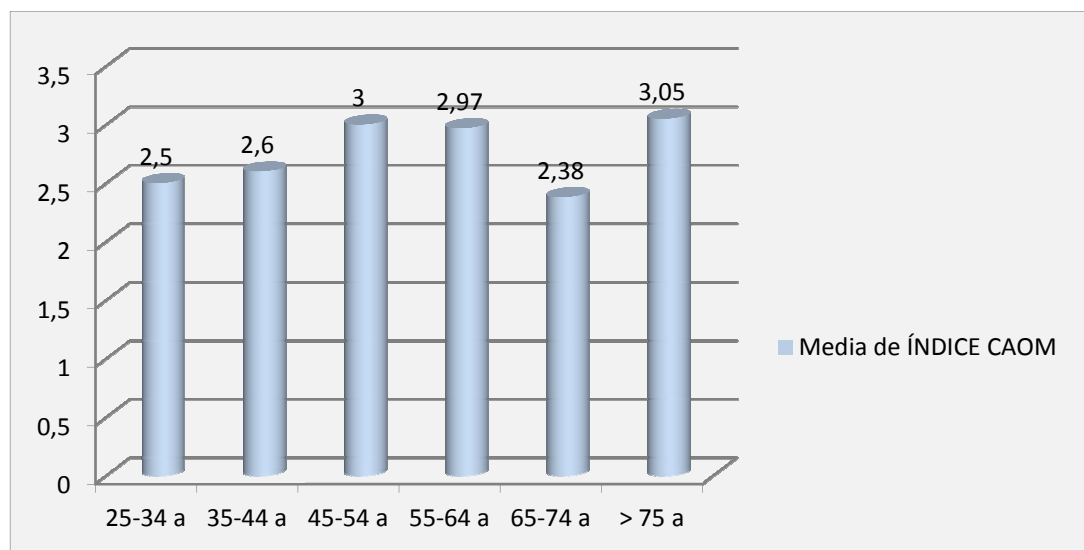


Gráfico VI.7. Distribución de medias de índice CAOM por grupos de edad.

Martínez López y cols. (234) obtuvieron una media parecida, de 2.33 con una DT de 1.59, predominando igualmente en mujeres. El valor más alto del índice C.A.O.M, un 3.30, pertenecía al grupo de más de 75 años, y el más bajo, un 0.93 al grupo de 1-14 años.

Ruiz Roca (233) obtuvieron una media de 2.88, con una DT de 1.91, con un claro predominio del sexo femenino. En cuanto a la distribución por edades, las medias mayores fueron de 3.28 y 3.26 para los grupos 25-34 y 35-44, respectivamente, mientras que el valor mínimo, que fue de 1.63 fue para el grupo de 1-14 años.

Hernández Fernández (232) obtuvieron una media de 2.65 con una DT de 0.16, predominando también la mujer. En cuanto a la distribución por grupos de edad, cabe destacar que un 13.89% de los pacientes poseía un valor de C.A.O.M de 4, y pertenecía al grupo de 55-

64 años (Tabla VI.8).

	Martínez López (234)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Media de C.A.O.M.	2.33	2.65	2.88	2.86
Grupo de edad con mayor índice C.A.O.M.	grupo de ≥ 75 años	55-64 años	25-34 años	grupo de ≥ 75 años

Tabla VI.8. Media de CAOM y grupo con mayor número de CAOM para diferentes autores en sus estudios.

4.3. Índice C.A.O.S.

Por grupo de edades, el grupo con mayor índice CAOS fue el grupo de ≥ 75 años (Gráfico VI.8)

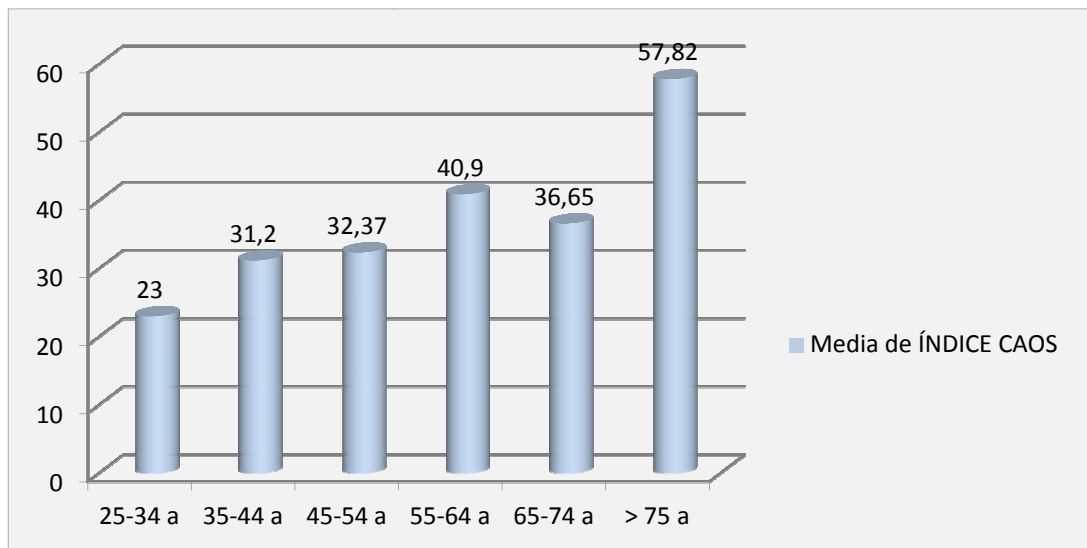


Gráfico VI.8. Distribución de medias de índice CAOS por grupos de edad.

Para otros autores como Hernández Fernández (232), la media del C.A.O.S se sitúa en 27.06 (DT: 25.98), es decir, inferior a la nuestra. Y en cuando a la distribución por género,

vemos que en los hombres, la media fue de 26.81 (DT: 25.24), mientras que en mujeres ésta fue de 27.43 (DT 27.42).

Para Ruiz Roca (233), el grupo de edad con mayor C.A.O.S fue el de 55-64 años, y obtuvo una media en su muestra de 23.82 (DT: 20.25), pero si lo diferenciamos por género encontró que los hombres tienen una media de 23.23 (DT: 21.73) y las mujeres 24.61 (DT: 18.24) (Tabla VI.10.).

Tanto en nuestro trabajo como en el de Hernández (232), el C.A.O.S y la edad tenían una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$), de forma que a más edad, mayor índice C.A.O.S. (Tabla VI.9).

Nuestra muestra presentaba un menor número de caries y ausencias, con el consiguiente menor número en los índices CAO y CAOM, y un mayor número de obturaciones, lo que denota el cuidado bucodental que presentaban. Esto puede ser debido a que, en la medida de lo posible, siempre que el tiempo así lo permitiera, se preferían ver los pacientes antes de recibir el tratamiento con Zometa para poder rehabilitar el estado el salud bucodental, cosa que así ocurrió según los datos que arrojan nuestro estudio.

	Martínez López (234)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Media de C.A.O.S.	No fue valorado	27.06	23.82	40.08
Grupo de edad con mayor índice C.A.O.S.	No fue valorado	Dato no disponible	55-64 años	grupo de 75 años

Tabla VI.10. Media de CAOS y grupo con mayor número de CAOS para diferentes autores en sus estudios.

4.4. Índice de restauración (IR)

Por grupos de edad, encontramos que el grupo de 25-34 años fue el que presentó un mayor IR, y el de más edad, el menor IR (Gráfico VI.9).

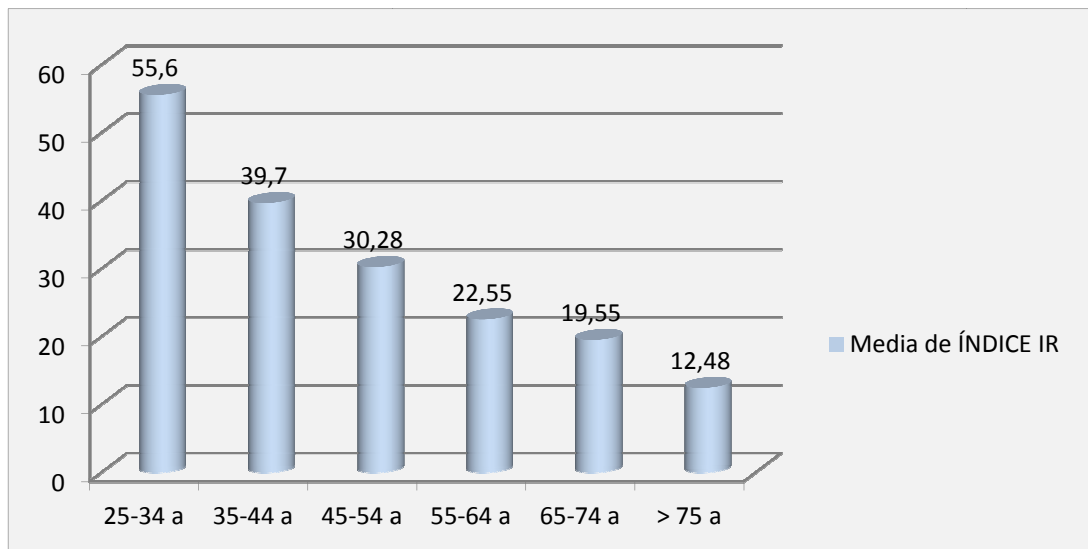


Gráfico VI.9. Distribución de medias de índice IR por grupos de edad.

Para Hernández Fernández (232), la media del I.R se sitúa en 17.49 con una DT de 26.99, siendo éste mayor en mujeres. Si atendemos a los grupos de edad, que el I.R es mayor en los jóvenes que en los adultos de mayor edad.

Para Ruiz Roca (233), la media del I.R fue de 27.24±27.95, el valor mayor en el grupo de los 45-54 años, con un I.R de 34.38.

Para Eustaquio (242), los valores del I.R son del 66% para el grupo de 35-44 años, y de 16.3% para el grupo de 65-74 años. Y si atendemos al género, estos datos se sitúan en el primer grupo en un I.R del 62.7% para los varones y del 67.3% para las mujeres, mientras que en el segundo grupo es de un I.R. del 12.3% para los varones y del 20% para las mujeres (Tabla VI.10)

	Martínez López (234)	Hdez Fdez. (232)	Ruiz Roca (233)	Jiménez
Media de IR	No fue valorado	17.49	27.24	24.28
Grupo de edad con mayor índice IR	No fue valorado	25-34 años	45-54 años	25-34 años

Tabla VI.10. Media de IR y grupo con mayor número de IR para diferentes autores en sus estudios.

De nuestros datos se desprende que, los pacientes que reciben Zometa tenían unas condiciones de salud bucodental mucho más favorables que aquellos estudiados antes de su administración. Tenían un menor número de caries y ausencias, con los consiguientes índices CAO y CAOM menores, y un mayor número de obturaciones y del IR, lo que informaba sobre el cuidado bucodental que presentaban. Esto puede ser debido a que, en la medida de lo posible, siempre que el tiempo así lo permitiera, se revisaba a los pacientes antes de recibir el tratamiento con Zometa para poder mejorar el estado el salud bucodental, cosa que parece haber sucedido según los datos que arrojan nuestro estudio pues observamos una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el hecho de estar o no en tratamiento con Zometa y el número de caries. Aunque la media para el índice de restauración en pacientes previo a zometa ha sido de 24.15, con un error estándar de 3.53, mientras que para los pacientes en tratamiento con zometa fue de 24.37, con un error estándar de 2.71. Es decir algo superior, pero no estadísticamente significativa la diferencia.

VI.6. ÍNDICE DE HIGIENE ORAL: INDICE DE PLACA DE O'LEARY Y COL.

Hernández Fernández, en su estudio obtuvo una media de 80.79 con una DS de 26.68 (232), mientras que en el estudio realizado por López-Galindo y cols. (14), el grado de higiene bucodental de los pacientes de su estudio fue mejor (el 68,2% de los enfermos presentaban un buen grado de higiene oral), en comparación con el nuestro, aunque el índice empleado por los autores no es el mismo que el utilizado por nosotros, por lo que las comparaciones no son del todo equiparables.

Con respecto a la etiología multifactorial de la caries dental, se dice que la placa bacteriana, y más concretamente microorganismo como el *Streptococcus Mutans* o el *Lactobacillus*, están en relación con la aparición de caries (237), por ello, sería lógico pensar que los pacientes con mayores depósitos de placa, deben ser también los que más dientes cariados o dientes ausentes por caries presenten. A pesar de eso, ni en el estudio realizado por López Galindo (14) ni en el nuestro, se cumple esta premisa, puesto que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre el I.P y el número de caries ($p > 0.05$).

Miralles y cols. (246) también evaluaron el I.P, obteniendo como datos un 63.34% en los pacientes diabéticos tipo 1 y un 63.17% en el grupo control, es decir, datos muy similares sin diferencias significativas estadísticamente.

Martínez Tello (243) encontró una media de I.P, en el grupo de 150 diabéticos, de 0.86 ± 0.05 (DT: 0.59), mientras que en el grupo control compuesto por 70 pacientes, dicha media fue de 0.60 ± 0.07 (DT: 0.56). Tras aplicarle la t de Student, obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre ambos grupos.

Así pues, vemos que nuestro índice de placa (89.41) es casi igual al obtenido por

Martínez Tello (243) en diabéticos (86%), pero muy superior a los datos de los trabajos anteriormente mencionados.

VI.7. PATOLOGÍA ORAL.

De los 165 individuos estudiados, en 131 de ellos no existía ningún tipo de alteración oral, y en los 34 casos restantes (20,6%) hubo al menos una lesión oral, presentando algunos pacientes más de una. El máximo de lesiones en un paciente fue de cuatro, y de entre las posibles lesiones orales previstas, hemos encontrado un total de 18 entidades diferentes, de las 27 que inicialmente se contemplaban como posibles de ser detectadas en la exploración intraoral.

En términos de porcentajes el número de pacientes con alguna manifestación oral fue del 20,6%. Este porcentaje es un poco superior al descrito por otros investigadores que citan estar en torno al 14% la presencia de manifestaciones orales en pacientes con mieloma múltiple (156). Estos resultados difieren ostensiblemente de lo que encontraron Fernandes y cols. (247), donde un grupo de pacientes que iban a ser trasplantados, principalmente con mieloma múltiple, evidenciaron que entre el 29 y el 69% presentaban gingivitis y periodontitis.

De la muestra estudiada, 21 pacientes presentaron 1 sola lesión oral; 8 enfermos padecían 2 lesiones de forma simultánea, 3 de ellos mostraban 3 lesiones concomitantes y 2 tenían 4 lesiones orales (Tabla VI.12).

Por tanto vemos que en la muestra en general hay 47 lesiones (34 primeras lesiones, 8 segundas lesiones, 3 terceras lesiones y 2 cuartas lesiones), siendo las más frecuentes: el torus mandibular con 10 casos, y la úlcera (de distinta etiología), con un total de 6 casos; la lengua saburral o vellosa con 4 casos, y la queilitis (también de distinta etiología), con 3 casos (ver en Resultados Gráfica V.5.)

En cambio en el estudio de Fernández y cols (247), se muestra una mayor incidencia de problemas gingivales tal y como muestra la siguiente tabla (Tabla VI.11):

Manifestaciones orales	Número de pacientes	Porcentaje %
Candidiasis	4	8.30%
Plasmocitoma	1	2.10%
Hiperplasia focal fibrosa	1	2.10%
Gingivitis	29	60.40%
Periodontitis	14	29.20%

Tabla VI.11. Manifestaciones orales en pacientes con MM previo al trasplante (247)

Además en ese estudio se observó una gran incidencia de mucositis oral (89.6%). La mucositis se presentó en todos los pacientes con periodontitis previa al trasplante y en un 60,4% de pacientes con gingivitis. La mayoría de los pacientes que se presentaron con la mucositis (88,4%) necesita algún tipo de tratamiento dental, tales como restauraciones / prótesis (94,7%), raspado / profilaxis o instrucciones de higiene oral (88,4%), y extracciones dentales (16,0%).

En nuestra muestra si agrupamos las lesiones en pacientes previos a tratamiento con Zometa o ya con Zometa instaurado, observamos que éste último grupo tiene una mayor incidencia de lesiones orales, sin que sea estadísticamente significativo ($p > 0.05$) esta circunstancia.

VI.8. PATOLOGÍA ÓSEA

Uno de los objetivos del presente estudio era valorar las lesiones óseas a nivel mandibular, en pacientes con mieloma múltiple, para lo cual establecimos dos grupos, en función del momento de la toma del Zometa, y se analizaron las distintas áreas mandibulares que podemos encontrar en la Ortopantomografía (Figura VI.1).

- 1. Sínfisis mandibular
- 2. Borde alveolar del cuerpo mandibular
- 3. Porción central del cuerpo mandibular
- 4. Borde inferior del cuerpo mandibular
- 5. Ángulo mandibular
- 6. Borde posterior de la rama mandibular
- 7. Porción central de la rama mandibular
- 8. Borde anterior de la rama mandibular
- 9. Apófisis coronoides
- 10. Cóndilo mandibular

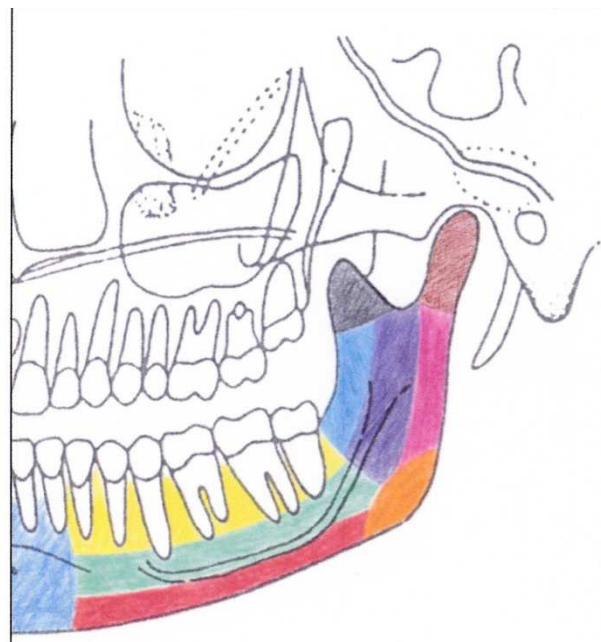


Figura VI.1. Áreas mandibulares.

Como resultado de dicho estudio, obtuvimos que hay más lesiones osteolíticas en pacientes que ya estaban en tratamiento con Zometa, y también más ostecondensantes, aunque en menor número, que en pacientes que aún no comenzaron el tratamiento. Aunque aparentemente debería ser al contrario, no debemos olvidar que precisamente la utilización de bifosfonatos es para disminuir la hipercalcemia y que es directamente proporcional a los fenómenos osteolíticos óseos que aparecen en la enfermedad. Igualmente hay que recordar que se precisan tratamientos prolongados en el tiempo para que un foco osteolítico pierda su

actividad como consecuencia del uso continuados de bifosfonatos. Además la interferencia en la remodelación del hueso, hace que la recalcificación de los focos sea dificultosa.

Por otro lado, existe un abrumador dominio de las lesiones osteolíticas sobre las osteocondensantes, y es curioso que la mayoría de las osteolíticas se den en las mismas zonas de las hemimandíbulas y el número global sea muy similar. También llama la atención en el número global de lesiones osteocondensantes en las hemimandíbulas.

Como ya hemos comentado, la literatura reporta que las manifestaciones orales constituyen el primer signo de la enfermedad en el 14% de los pacientes, y que alrededor del 30% desarrolla lesiones osteolíticas en los maxilares, siendo la región posterior de la mandíbula la más afectada (2).

Las zonas donde predominaban las lesiones osteolíticas eran las denominadas 3.4, 3.5 y 3.8, 4.4, 4.5 y 4.8, en los dos grupos de pacientes, que corresponden a los bordes inferiores de los cuerpos mandibulares, ángulos mandibulares y porciones anteriores de las ramas mandibulares respectivamente (zonas 4, 5 y 8).

Así mismo, las zonas donde era más prevalente la lesión osteocondensante fueron en 3.7, y 3.8, igualmente, en los dos grupos de pacientes, que corresponden a la porción central y borde anterior de la rama mandibular correspondiente al tercer cuadrante.

Se encontró una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre el área mandibular afectada y el hecho de que el paciente estuviera o no en tratamiento con Zometa, y en ambos grupos de pacientes esta relación se vincula sobre todo a las áreas 3.8 y 4.8.

Según algunos autores es rara la afectación de la mandíbula en forma de osteoporosis (156, 247) y Lambertenghi (154) observó que esta osteoporosis, generalmente no aparecía

sola en la mandíbula, si no que cuando lo hacía, era asociada a múltiples lesiones líticas. Las lesiones de los maxilares no suelen ser hallazgos únicos, sino que se observan en pacientes en los que la afectación esquelética incluye el cráneo junto a otras áreas óseas (248). En la tabla VI.12. se expone algunos trabajos realizados sobre el tema.

<i>Autor/año</i>	<i>Nº casos</i>	<i>Rx</i>	<i>Otras lesiones</i>
Bruce 1953	59	—	—
Salisbury 1983	1	—	Huesos largos, costillas, huesos craneales, amiloidosis
Epstein 1984	1	Osteolisis	Pterigodes
Babajews 1985	1	—	—
Babajews 1986	1	Osteolisis	Mandíbula, rizolisis, huesos craneales
Raubenheimer 1986	1	—	Vértebras, costilla, isquión, pubis, parietal
Ozaki 1986	1	Osteolisis	Huesos craneales, húmero
Raubenheimer 1987	10	Osteolisis, osteoporosis	Vértebras, fémur, paraplejia
Zachriades 1987	2	Osteolisis	—
Ozaki 1988	1	Osteolisis	Huesos craneales
Raubenheimer 1988	2	Osteolisis	—
Lambertenghi-Delilliers 1988	193	Osteolisis, osteoporosis	Huesos craneales
Petit 1990	1	Osteolisis	Huesos craneales, seno maxilar, costillas, pubis
Elizondo 1990	3	Osteolisis	Huesos craneales, clavícula
González 1991	2	Osteolisis	Costillas
Totales	279		

Tabla VI.12. Tomado de Quiñones MA et al. (248)

Otros autores como Then. y cols (249) describen en una muestra de 120 pacientes con MM una aparición de osteolisis mandibular en 75 pacientes, siendo éste a veces el primer diagnóstico de la enfermedad.

Por otro lado, en nuestro grupo sólo encontramos un caso de osteonecrosis por bifosfonatos, un porcentaje bajo en relación a lo que describe la literatura en aquellos pacientes con MM y en tratamiento con bifosfonatos (1.7-20.5%). Then et al. (249) afirman que la razón de esta entidad clínica en pacientes con mieloma múltiple es debido a la duración del tratamiento con dosis altas y acumulativas de bifosfonatos. En la tabla VI.13 mostramos la incidencia de ONM en pacientes con MM e ingesta de bifosfonatos, según se encuentra en la bibliografía disponible.

Autor	Nº de pacientes con ONM/ total pacientes tratados	% de pacientes con ONM tratados con			
		Pamidronato (%)	Ácido Zoledrónico (%)	Pamidronato + Ác. Zoledrónico (%)	Otros (%)
Kraj et al. (250)	2 /2		100		
Ruggiero et al. (251)	63/63	54	14	21	11
Marx (252)	119/119	27	40	30	3
Migliorati et al. (253)	17/17	17	49	34	
Bamias et al. (254)	17/17	0	41	59	
Bagan et al. (255)	10/10	40	20	40	
Lenz et al. (256)	3/3		66		33
Wang et al. (257)	3/3	100			
Badros et al. (258)	22/22	14	9	77	
Melo & Obeld (259)	1/1		100		
Purcell & Boyd (260)	13/13	15	77		8
Zarychanski et al. (261)	12/12	100			
Estilo et al. (262)	13/13	intravenoso			
Carter et al. (263)	5/5	80			20
Thakkar et al. (264)	16 /16	62	38		
Maerevoet et al. (265)	9/194 (4.6%)	33	66		

Pozzi et al. (266)	16/888 (1.8%)	11	42	47	
Cafro et al. (267)	13/104 (12%)			100	
Tosi et al. (268)	6/225 (2.7%)		100		
Gallucci et al. (269)	24/311 (8%)		100		

Tabla VI.13. Incidencia de ONM en paciente con MM

Estos resultados van en consonancia con lo que describe Filleul et al. (219), donde en 2408 casos de osteonecrosis secundarias a bifosfonatos, el 88% estaba en tratamiento con Zometa y el 43% presentaban mieloma múltiple.

VII. CONCLUSIONES.

1. El género de los pacientes no ha influido sobre el resto de las variables analizadas.
2. El haber recibido o no tratamiento con zometa si mostraba una asociación directa con la presencia de lesiones osteolíticas mandibulares en determinadas zonas pero raramente con las osteocondensantes y tampoco con la mayor o menor presencia de dientes con caries en la mandíbula.
3. La edad influye en el número de ausencias dentarias, en el índice de restauración y, a través del componente ausencias, en algunos índices de caries como el C.A.O.S.
4. La variable caries es mayor en los pacientes que no han recibido bifosfonatos que en aquellos a los cuales se les ha administrado.
5. La variable ausencia está en relación directa a la edad de los pacientes, siendo más elevada cuanto mayor es la persona.
6. Las obturaciones y el índice de restauración obtuvieron una media mayor en pacientes sometidos a tratamiento con zometa.
7. Con respecto a los índices de caries, el C.A.O.S. estaba en relación directa con la edad, quizás por el componente ausencia, que también lo está.
8. El índice de placa fue muy alto en todos los pacientes, pero sorpresivamente no estaba relacionado con los índices de caries.
9. La patología oral cuando aparece es muy superior en las mujeres que en los varones.

10. Las lesiones osteolíticas son detectadas más frecuentemente en pacientes en tratamiento con bifosfonatos y en muchas más localizaciones que las osteocondensantes, que son menores en número y localizaciones.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Muñoz A. Origen y causas del cáncer. En: Muñoz A. Cáncer: Genes y nuevas terapias. Madrid. Ed. Hélice. 1997. pp 6-10.

2. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Introducción. En: Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III). La Situación del Cáncer En España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. pp. 9-12.

3. Rodríguez Díaz-Regañón I. Neoplasias hematológicas. En: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Tratado de geriatría para residentes. Madrid: International Marketing & Communication, S.A; 2006. pp. 667-677.

4. Longo DL. Estudio del Paciente con Cáncer. En: Kasper DL, Fanci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. (Eds). Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006: 487-93.

5. Carreras Pons E, Urbano Ispizua A, Rovira Tarrats M, Martino Bofarull R, Caballero Barrigón D, Sierra Gil J y cols. Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos. En: Farreras Valentín P, Rozman C. (Eds). Medicina Interna. Vol II. 15ª ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004: 1819-31.

6. Nevill TJ, Shepherd JD, Nantel SH, Toze CL, Hogge DE, Sutherland HJ y cols. Stem cell transplant-related mortality (TRM) 1985- 1996: The Vancouver experience. Blood 1997; 90 (Suppl 1): 373b.

7. Sonis ST, Fey EG. Oral complications of cancer therapy. Oncology. 2002; 16: 680-6.

8. Puyal-Casado M, Jiménez-Martínez C, Chimenos-Küstner E, López-López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la Mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral*. 2003;8:10-18.

9. Oñate Sánchez RE, Cabrerizo Merino MC. Asistencia Odontológica a pacientes oncológicos. En: Bullón Fernández P, Machuca Portillo G (Eds). *Tratamiento Odontológico en Pacientes Especiales*. 2º ed. Madrid: Laboratorios Normon S.A.; 2004. pp. 407-43.

10. Donker AE, van Merkesteyn JPR, Bredius RGM, van Weel-Sipman MH. Value of panoramic radiographs in pediatric pre-bone marrow transplantation oral evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 170-2.

11. Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R. Dental abnormalities in children preparing for pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 863-6.

12. Akintoye SO, Brennan MT, Graber CJ, McKinney BE, Rams TE, Barrett AJ, y cols. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2002; 94: 581-8.

13. Sabater Recoloms MM, López López J, Rodríguez de Rivera-Campillo ME, Chimeros-Küstner E, Conde-Vidal JM. Estado bucodental y mucositis oral. Estudio clínico en pacientes con enfermedades hematológicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 300-5.

14. López Galindo MP, Bagán JV, Jiménez Soriano Y, Alpiste F, Camps C. Valoración del estado dental y periodontal en un grupo de pacientes oncológicos, previo inicio de la quimioterapia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E17-21.
15. Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Seredoy JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol* 2003; 30(Suppl 18): 76-83.
16. Oñate Sánchez RE, Bermejo Fenoll A. Tratamiento dental del paciente oncológico. En: Bascones Martínez A. (Ed). *Tratado de Odontología. Tomo III. 1ª Ed. Madrid: Smithkline Beecham, S.A.; 1998. pp. 3281-9.*
17. Milián Masanet A, Silvestre Donat FJ, Jiménez Soriano Y. Patología infecciosa oral en enfermos con procesos sistémicos. En: Liébano Ureña J, Bagán Sebastián JV. (Eds). *Terapéutica Antimicrobiana en Odontestomatología. Madrid: Smithkline Beecham; 1996: 369-82.*
18. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2007; 51: 290-315.
19. Weber Estrada N. Revisión fisiopatología, clínica y diagnóstico de mieloma múltiple. *Rev Med Cos Cen* 2012; 69(603): 343-349.
20. Giraldo Castellano P, López Gómez L, Palomera Bernal L. Guía Clínica y Protocolo de actuación en el tratamiento del Mieloma Múltiple. Utilización de Bortezomib (Velcade®). Zaragoza: Imprenta Ibarгүйen, S.C; 2005. p. 5-23.

21. American Cancer Society. Mieloma múltiple (artículo en internet). 2013. [Consultado el 24 de Enero de 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002313-pdf.pdf>.
22. Rajkumar V. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87(1):78-88.
23. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 183:25-35.
24. Gomez-Almaguer D. Guías mexicanas de diagnóstico y recomendaciones terapéuticas para mieloma múltiple. *Hematología* 2010; 11(1):40-62.
25. Berges Ruiz, M. L., Grasa Lambea, I., & Trueba Castillo, A. Mieloma múltiple y otras gammapatías monoclonales. *FMC.* 2000; 7(7), 437-45.
26. Singer RJ. Multiple myeloma and related conditions. *Br Med J* 1997; 314: 960-969.
27. Patronato y el Consejo Científico de la Fundación Leucemia y Linfoma (FLL). Libro blanco del mieloma múltiple en España 2004. [acceso 5 Enero 2013]; Pag 9-12. Disponible en: <http://www.leucemiaylinfoma.com/Control/Noticias/Documentos/Noticias11.pdf>
28. Consejo general de colegios oficiales de médicos. El 65 por ciento de los afectados por mieloma múltiple son personas con más de 65 años (Artículo en internet). Madrid: 2012 Nov 2. (Consultado el 4 de Noviembre de 2013). Disponible en: http://historico.medicosypacientes.com/sociedades/2011/11/11_11_02_sehh

29. National Cancer Institute. Tasa relativa de supervivencia. (Consultado el 15 de Octubre de 2013). Disponible en: <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=44296>

30. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). La situación del cáncer en España (Artículo en internet). Madrid: 2011. (Consultado el 9 de Noviembre de 2013). Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/salaprensa/notasprensa/2011/EL_CA NCER_EN_ESPANA_2011.pdf

31. INE Instituto Nacional de Estadística) Población España (46.072.834) (www.ine.es) (consultado el 1 de Julio de 2010).

32. Herzenberg LA., Herzenberg LA., Lefkovitz I. Inducción, medida y manipulación de la respuesta inmunitaria. En: Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra JD. Immunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad. 4ª ed. Barcelona. ed. Masson; 2000: 33-78

33. Conte G. Nuevos conceptos de Mieloma Múltiple. Revista HUCH 2006; 17:238-41.

34. Vargas-Zapata A. Mieloma múltiple: experiencia diagnóstica. A propósito de un caso clínico en la FSFB (Artículo de internet). Colombia: 2005. Disponible en: <http://www.monografias.com/trabajos-pdf2/mieloma-multiple-experiencia-diagnostica/mieloma-multiple-experiencia-diagnostica.pdf>

35. Grupo asturiano de linfoma y mieloma. Protocolos de actuación en mieloma múltiple. Documento de consenso. 2012. Edita: Sociedad Asturiana de Hematología y Hemoterapia ISSN DL: AS 3984-2012

36. Parameswaran N, Hari, MD, MS et al. Is the international staging system superior to the Durie- Salmon staging system? A comparison in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant. *Leukemia*. 2009 August; 23(8): 1528–1534.
37. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep; 36(3):842–854.
38. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 May 20; 23(15):3412–3420.
39. García Quetglas, E., Azanza Perea, J. R., & Lecumberri Villamediana, R. Nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del mieloma múltiple. Análisis de su eficacia y coste-efectividad. *Medicina clínica*. 2008; 130(16), 626-635.
40. Flores-Jiménez, J. A., Zambrano-Velarde, M. Á., Preciado-Figueroa, F. M., & Homero, C. Aspectos clínicos, avances y actualidades en el tratamiento del mieloma múltiple. *Med Hosp* 2013; 1(4):76-81
41. Conté L, G., Figueroa M, G., Lois V, V., Cabrera, M. E., León R, A., García L, H., & Rojas R, H. Valor pronóstico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple: Comparación con el sistema de Durie-Salmon. *Revista médica de Chile*. 2008; 136(1), 7-12.
42. Durie B., Kyle RA. "Myeloma management guidelines: a consensus report from de Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation". *The Hematology Journal* 2003; 4: 379-398.

43. IMWG. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121:749-757.

44. Molina Garrido MJ, Guillén Ponce C, Guirado-Risueño M, Martínez y Sevilla C, Carrato Mena A. Diagnóstico diferencial de las gammopatías monoclonales. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 546-551.

45. Bagnarol Gsponer D. Mieloma multiple (Artículo de internet). *Oncología, hematología y hemoterapia*. 2012 Marzo 23. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/4213/2/>

46. Vilanova JC, et al. Aplicaciones de la técnica de difusión por resonancia magnética en el manejo de la afección tumoral osteomuscular. *Radiología*. 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2012.06.003>

47. Casalini Vañek E, De Luca S, Carrera C, Tisser L, Grana MF, Eyheremendy E. Utilidad del PET/TC en Mieloma Múltiple. *Hematología* 2013; 17(2): 107-112.

48. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Rajkumar SV, Offord JR, Larson DR, Plevak ME, Therneau TM, Greipp PR. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 21-33.

49. Díaz, C., Soutelo, M. J., Quiroga, L., Palmer, L., & Lutfi, R. Tratamiento del mieloma múltiple con pamidronato endovenoso: Mejoría del dolor y supresión del riesgo de hipercalcemia. *Medicina (Buenos Aires)*. 2004; 64(4), 289-294.

50. García-Sanz R, Mateos MV, San Miguel JF. Mieloma múltiple Med Clin (Barc). 2007;129(3):104-15
51. Castro Arenas R, Carnot Uría J. MIELOMA MÚLTIPLE. Diagnóstico, Estudio y Tratamiento. Manual de Prácticas Médicas. Hospital Hermanos Ameijeiras. Cuba: 2005.
52. Baz R, Alemany C, Green R, Hussein MA. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with plasma cell dyscrasias: a retrospective review. Cancer 2004; 101: 790-5.
53. Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Fever of unknown origin caused by multiple myeloma: a report of 9 cases. Arch Intern Med 2002; 62: 1305-9.
54. Blade J, Rosinol L. Renal, hematologic and infectious complications in multiple myeloma. Best Pract Res Clin Haematol. 2005; 18:635-52.
55. Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E. Renal failure in multiple myeloma. Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. Arch Intern Med 1998; 158:1889-93.
56. Wu P, Davies FE, Boyd K, Thomas K, Dines S, Saso RM, Potter MN, Ethell ME, Shaw BE, Morgan GJ. The impact of extramedullary disease at presentation in the outcome of myeloma. Leuk Lymphoma 2009; 50: 230-5.
57. Bladé J, Lust JA, Kyle RA. IgD multiple myeloma: presenting features, response to therapy and survival in a series de 53 patients. J Clin Oncol 1994; 12: 2398-404.
58. Bladé J. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. Br J Haematol 1996; 93: 345-51.

59. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 10003 consecutive patients. *Ann Oncol* 2010; 21: 325-30.

60. Sausville EA, Longo DL. Principios de Tratamiento del Cáncer: Cirugía, Quimioterapia y Tratamiento Biológico. En: Kasper DL, Fanci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. (Eds). *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. México DF: Mc Graw-Hill Interamericana. 2006: 520-40.

61. Florez J. Quimioterapia antineoplásica I. Bases fundamentales. Antimetabolitos, fijadores a la tubulina, inhibidores de topoisomerasas. En: Florez J. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona. Ed Masson. pp 1019-38. 2002.

62. Florez J. Quimioterapia antineoplásica II. Agentes alquilantes. Antibióticos. Agentes varios. En: Florez J. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona. Ed Masson. pp 1039-60. 2002.

63. Vela-Ojeda J, et al. Trasplante de células hematopoyéticas en mieloma múltiple. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 305-313.

64. Radocha, J., Maisnar, V., Zavřelová, A., Cermanová, M., Lánská, M., Kmoníček, M., & Žák, P. Fifteen years of single center experience with stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis. *Acta medica (Hradec Králové)*. 2013; 56(1), 9-13.

65. Chen, D., Frezza, M., Schmitt, S., Kanwar, J., & Dou, Q. P. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. *Current cancer drug targets*. 2011; 11(3), 239.

66. González González BJ, Hernández Nieto L. Tratamiento del mieloma múltiple con talidomida y dexametasona: avanzando lentamente. *Med Clin* 2007; 128 (4): 133-4.
67. Escudero-Ortiza V., Ramón-Lópezb A., Duartb M.a J., Pérez-Ruixoc J.J. y Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de doxorubicina aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos. *Farm Hosp.* 2012; 36(4):282-291.
68. Sañudo, E. F. Estado Actual del Tratamiento del Mieloma Múltiple. En: IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Oncología Médica, Tenerife. 2003.
69. Min, C. K., Lee, S. E., Yahng, S. A., Cho, B. S., Eom, K. S., Kim, Y. J., ... & Park, C. W. The impact of novel therapeutic agents before and after frontline autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood research.* 2013; 48(3): 198-205.
70. Barlogie, B., Shaughnessy, J., Tricot, G., Jacobson, J., Zangari, M., Anaissie, E., & Crowley, J. Treatment of multiple myeloma. *Blood.* 2004; 103(1): 20-32.
71. Ye, X., Huang, J., Pan, Q., & Li, W. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one.* 2013; 8(8): e72635.
72. Angós JA. Trasplante de Precursores Hemopoyéticos (T.P.H.) (Artículo de internet). Servicio de Hematología del Hospital General Obispo Polanco de Teruel. *Bol Oncol.* (Consultado el 24 de Enero de 2014). Disponible en: <http://www.boloncol.com>.
73. Limón Flores A. Trasplante Hematopoyético en Mieloma Múltiple LI Congreso Nacional Agrupación mexicana para el estudio de la hematología. *Revista de Hematología.* 2010; 11(1): 51-53.

74. Murphy, G. P., Lawrence, W., Lenhard, R. E., Organización Panamericana de la Salud (Washington), & American Cancer Society. *Oncología clínica: Manual de la American Cancer Society*. Washington: Organización Panamericana de la Salud. 1996.

75. Caribé Gomes F, Chimenos Küstner E, López López J, Finestres Zubeldia F, Guix Melcior B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003; 8:178-87.

76. Papaseit, E., García-Algar, O., & Albaladejo, M. F. Talidomida: una historia inacabada. *Anales de Pediatría: Publicación Oficial de la Asociación Española de Pediatría (AEP)*. 2013; 78(5):283-287.

77. Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, Goldschmidt H, Zonder JA, de Castro CM, Masliak Z, Reece D, Olesnyckyj M, Yu Z, Weber DM. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. *Cancer*. 2010; 116:3807-3814.

78. Klein U, Neben K, Hielscher T, Heiss C, Ho AD, Goldschmidt H Lenalidomide in combination with dexamethasone: effective regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma complicated by renal impairment. *Ann Hematol*. 2011; 90:429-43.

79. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Dimopoulos M. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013; 14(11): 1055-1066.

80. López Otero A y col. ¿Es cierto que el trasplante de médula ósea autóloga mejora el pronóstico de los pacientes con mieloma múltiple? Experiencia de una sola institución en México. *Medicina Universitaria* 2008;10(41):187-9

81. Rajkumar, S. V. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2012; 87(1):78-88.

82. Gay F, Larocca A, Wijermans P. et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*. 2011; 117: 3025-3031.

83. Ludwig H, Durie B G, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J, Barlogie B, Attal M. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 119(13):3003-3015.

84. Greenberger, J. S. Radiation Therapy in Multiple Myeloma. In: *Myeloma Bone Disease*. Humana Press. 2010. pp. 91-100.

85. Alfaro, J, González, N. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2008; 19: 5-14.

86. Jaime Fagundo J C, Dorticós Balea E, Pavón Morán V, Cortina Rosales L. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas: tipos, fuentes e indicaciones. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2004; 20(2).

87. Facchin OC, Vigil QN. Manifestaciones dermatológicas en pacientes con trasplante de médula ósea (primera experiencia venezolana). *Derm Ven*. 1994; 33: 111-22.

88. Moya Pérez I, Muñio Perurena JE, Carnot Uría J, Rodríguez Fraga Y, Chávez Medina R, Rodríguez Rodríguez CR. Complicaciones infecciosas en el período inmediato precoz postrasplante de progenitores hematopoyéticos. *Revista Cubana de Medicina*. 2012; 51(4) 291-301.
89. Carreras E. *Manual de trasplante hematopoyético*. 4ª edición. Barcelona. Antares. 2010.
90. García Conde J, Solano C. Trasplante autólogo de médula ósea en tumores sólidos. Bases biológicas y resultados terapéuticos. En: González Barón M, Ordoñez A, García de Paredes ML, Feliu J, Zamora P. (Eds). *Oncología Clínica*. Vol. I. Fundamentos de Patología General. 1ªed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España; 1992: 407-41.
91. Fundación internacional Josep Carreras para la lucha contra la leucemia. *Trasplante de médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical*. Barcelona: Preimpresión Directa, S.L; 2004.
92. Sánchez Valle E, Gómez Morales E. Trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical, una realidad en adultos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005; 43 (Supl 1): 131-4.
93. Vela Ojeda J, García Ruiz Esparza MA. Mieloma múltiple. En: Jaime Pérez JC, Gómez Almaguer D. *Hematología, la sangre y sus enfermedades*. 2ª edición. México: Mc Graw Hill; 2009. p. 123-28.
94. Marín P. Manejo de los progenitores hemopoyéticos. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). *Manual de Trasplante Hemopoyético*. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010. 279-88.

95. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors Bone Marrow Transplantation. 2007; 39, 71–87.
96. Bensinger W, Maloney D, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Semin Hematol*. 2001; 38:243-249.
97. Anagnostopoulos A, Aleman A. Non-myeloablative reduced-intensity transplantation in multiple myeloma. *Seminars in Oncology*. 2004; 31:33-36.
98. Caballero-Barrigón MD, López- Corral L, Cabrero-Calvo M. Efecto de injerto contra tumor. *Rev Hematol Mex*. 2012; 13(3):89-93.
99. Rifón JJ. Trasplante de progenitores hematopoyéticos. *An Sist Sanit Navar*. 2006; 29 (2): 137-52.
100. Gómez-Almaguer D, et al. Trasplante no mieloablativo de células progenitoras hematopoyéticas. *Rev Invest Clin*. 2005; 57 (2): 291-297.
101. Bautista AM, Sampol A, Gutiérrez A, Ballester C, Canaro M, Besalduch J. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico no mieloablativo: Casuística de un solo centro. *Medicina Balear*. 2010; 25(1).
102. Martínez C, Solano C. Enfermedad injerto contra huésped aguda. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). *Manual de Trasplante Hemopoyético*. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 469-76.

103. Brunet S. Tratamiento de acondicionamiento. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 227-40.

104. Tres Sánchez A, Sanz Ortiz J, Estapé Madinabeitia T. Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos. En: Farreras Valentín P, Rozman C. (Eds). Medicina Interna. Vol I. 15ª ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004: 1162-8.

105. Giménez S. Tratamiento de soporte del mieloma múltiple (Artículo en internet). Medicina 21. Ediciones Farmavet; 2003 Feb 26. (Consultado el 25 de Octubre de 2013). Disponible en: http://www.medicina21.com/Enfermedades-Mieloma_multiple/V1637-Tratamiento_de_soporte_del_mieloma_multiple.html

106. Lozano M. Soporte transfusional. . En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 313-9.

107. Miana MT, Estefanell A, Mundó N. Soporte nutricional. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 321-32.

108. Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, Hammar M, Börjeson S. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. Support Care Cancer. 2009; 17(1): 23-32.

109. Sánchez N, Blanch J. Reacciones psicológicas y alteraciones psicopatológicas. En: Carreras E, Rovira M, Martínez C (eds). Manual de Trasplante Hemopoyético. 4ª edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010: 515-21.

110. Reyes, G. M., Rojas, R. T., Rueda, A. T., Sola, E., Martos, L. B., Sánchez, L. F., ... & González, I. G. Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut off). *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología*. 2012; 32(1): 35-43.
111. Rehtina IG, Golitsina EP, Varlamova EI, Varshvskii VA, Kireeva AA, Biriukova LS, Savchenko VG. Morphological and immunochemical features of nephropathies in multiple myeloma and severe renal failure. *Ter Arkh*. 2013; 85(3):80-5.
112. Kastritis, E, Terpos, E, Dimopoulos, M. A. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2013 May 25; (0), 1-19.
113. Debiais F. Bone targeting agents: bisphosphonates. *Bull Cancer*. 2013 Nov; 100(11):1199-206.
114. Van Zaanen HC, Lokhorst HM, Aarden LA, et al. Chimaeric anti-interleukin 6 monoclonal antibodies in the treatment of advanced multiple myeloma: a phase I dose-escalating study. *Br J Haematol* 1998;102:783-90.
115. Donovan KA, Lacy MQ, Gertz MA, Lust JA. IL-1Beta expresión in IgM monoclonal gammopathy and its relationship to multiple myeloma. *Leukemia*, 2002; 16:382-5.
116. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8
117. Zepeda V H J, Leyva E M. Enfermedad ósea en mieloma múltiple: biología y tratamiento. *Medicina Interna de México*. 2007; 23:126-32.

118. Serra-Valdés M, Alfaro-Amigó A, Viera-García M. Síndrome de hiperviscosidad como presentación del mieloma múltiple. Reporte un de caso. Revista Finlay. 2013; 3(1):4. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/186>.
119. Ramón Rodríguez LG, Avila Cabrera O, Izquierdo Cano L, Espinosa Estrada E, González Pinedo L, Quintero Sierra Y, Gutiérrez Díaz A, Roque García W, Sarduy Sáez S, Hernández Padrón C. Síndrome de hiperviscosidad en pacientes con mieloma múltiple. Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia. 2013; 29(3).
120. Weinstein JN. Differential diagnosis and surgical treatment of pathologic spine fractures. Instr Course Lect 1992;41:301-15.
121. Peh WC, Gilula LA. Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, and technique. Br J Radiol 2003;76:69-75.
122. Centro andaluz de Información de Medicamentos. Bifosfonatos: actualización sobre su seguridad. Bol Ter Andal. 2010; 26(2):5-8.
123. Khosravi Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada V. Bifosfonatos en oncología. In Anales de medicina interna. Arán Ediciones, SL. 2005; 22(11): 544-547.
124. Cardona F, Bagán J V, Sáinz E, Figuerido J, Giner F, Vidan F J. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Actualización y puesta al día. In Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Gobierno de Navarra. Departamento de Salud. 2009 Diciembre; 32(3):423-437.
125. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann Intern Med. 2006; 144: 753-761.

126. Recio Martínez RA y col. Osteonecrosis mandibular asociada con bisfosfonatos. Tratamiento efectivo en un paciente con mieloma múltiple. *Revista de Hematología*. 2013; 14(1).
127. Fernández LRG y cols. Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. *Revista Odontológica Mexicana*. 2013; 17 (1): 47-50.
128. Hernández Vigueras S, Jané-Salas E, Pérez Tomas R, López-López J. Osteonecrosis de maxilares asociada al uso de bifosfonatos: Revisión de 491 casos. *Av. Odontoestomatol*. 2012; 28 (4): 199-209.
129. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomatología*. 2013 Mayo; 15(21).
130. Fleisch H, Russell RG, Bisaz S, Casey PA, Mühlbauer RC. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. *Calcif Tissue Res*. 1968; 2:10-10.
131. Russell RG, Smith R. Diphosphonates. Experimental and clinical aspects. *J Bone Joint Surg Br*. 1973; 55: 66-86.
132. Sheppard H, Uttley WS, Syme J, Belton N. Proceedings: use of diphosphonates in diseases associated with ectopic calcification. *Arch Dis Child*. 1974; 49: 828.
133. González Paredes JJ. Bifosfonatos en osteoporosis: actualización. *Clínica Dolor y Terapia*. 2006 Mayo; 4(7).
134. Stewart AF. Hypercalcemia associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2005; 352: 373-379.

135. Wong R, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; 2: CD002068.
136. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC et al. American Society of Clinical Oncology practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002; 17: 3719- 3736.
137. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous Zoledronic Acid in postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *New Engl J Med.* 2002; 346(9): 653-61.
138. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA. Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2013 Apr 25; 121(17):3325-8.
139. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, Vigneron AM, Ford J. A dose-finding of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(9): 1557-61.
140. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brawn JP, Saidi Y et al. Comparision of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N engl J Med.* 2005; 353: 898-908.
141. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007; 356(18):1809-22.
142. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007; 357(18): 1799-809.

143. McClung M, Recker R, Miller P, Fiske D, Minkoff J, Kriegman A, Zhou W, Adera M, Davis J. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*. 2007; 41:122-8.
144. Erviti López J. Problemas óseos asociados al uso de bisfosfonatos: ¿evitan o producen fracturas? *BIT Bol Inf Farmacoter Navar* 2009; 17(5): 65-75
145. Majumdar SR. Oral bisphosphonates and atrial fibrillation. *BMJ* 2008; 336(7648): 784-5
146. Postmarketing surveillance rates of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina* 2008; 28(6): 889-93
147. González-Moles MA et al. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(10): 514-8.
148. Smith D, Yong K. Multiple mieloma. *BMJ*. 2013; 346:f3863.
149. Seoane J, Aguirre-Urizar JM, Esparza-Gómez G, Suárez-Cunqueiro M, Campos-Trapero J, Pomareda M. Espectro de las neoplasias de células plasmáticas en el ámbito de la patología maxilofacial. *Med Oral*. 2003; 8:269-80.
150. Shafer WG, Hine MK, Levy BM. Tratado de patología bucal. 2ª. Ed., Madrid: Avances; 1996. pp. 688-92.
151. Martínez S, Leone F, Soratti C. La odontología del paciente transplantado. 1º Ed. Argentina. Editorial Rosario; 2001. [consultado:12/5/2010]. Disponible en: <http://www.cucaiba.gba.gov.ar/>
152. Mozaffari E, Mupparapu M, Otis L. Undiagnosed multiple myeloma causing extensive

- dental bleeding: report of a case and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Oct; 94(4):448-53.
153. Reboiras López MD, García García A, Antúnez López J, Blanco Carrión A, Gándara Vila P, Gándara Rey JM. Anaesthesia of the right lower hemilip as a first manifestation of multiple myeloma. Presentation of a clinical case. *Med Oral.* 2001 May-Jul; 6(3):168-72.
154. Lambertenghi-Deliliers G, Bruno E, Cortelezzi A, Fumagalli L, Morosini A. Incidence of jaw lesions in 193 patients with multiple myeloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988 May; 65(5):533-7.
155. Keung YK, Yung C, Wong JW, Shah F, Cobos E. Association of temporal arteritis, retinal vasculitis, and xanthomatosis with multiple myeloma: case report and literature review. *Mayo Clin Proc.* 1998 Jul; 73(7):657-60.
156. Epstein JB, Voss NJ, Stevenson-Moore P. Maxillofacial manifestations of multiple myeloma. An unusual case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984 Mar; 57(3):267-71.
157. Puyal Casado M, Jiménez Martínez C, Chimeros Küster E, López López J, Juliá A. Protocolo de estudio y tratamiento de la mucositis bucal en los pacientes con hemopatías malignas. *Med Oral.* 2003; 8: 10-18.
158. López Castaño F, Oñate Sánchez RE, Roldan Chicano R, Cabrerizo Merino M^aC. Valoración de la mucositis secundaria a tratamiento oncohematológico mediante distintas escalas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10: 412-21.

159. Santana Garay JC. Atlas de Patología Bucal. 1ª Ed. La Habana: Editorial Científico Técnica; 1995. pp. 23-5.

160. Instituto Nacional del Cancer. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radioterapia a la cabeza y el cuello. 2013 Dec 20; [consultado el 10/01/14]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>

161. Larson PJ, Miaskowski C, MacPhail L, et al. The PRO-SELF Mouth Aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. *Cancer Nurs.* 1998; 21(4): 263-8.

162. Singh Y, Saini M, Siwach A, Mittal R. Management of a post-radiotherapy xerostomic patient: a case report. *Gerodontology.* 2012 Jun; 29(2):e1172-5.

163. Barasch A, Epstein JB. Management of cancer therapy-induced oral mucositis. *Dermatol Ther.* 2011 Jul-Aug; 24(4):424-31.

164. Jones DL, Rankin KV. Management of the oral sequelae of cancer therapy. *Tex Dent J.* 2012 May; 129(5):461-8.

165. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Gómez-Font R. Efectos secundarios bucales de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer en la región cervicofacial. *Med Clin.* 2013 julio; 141:77-81.

166. Herrera Herrera A, Díaz Caballero A, Herrera Barrios F, Fang Mercado LC. Osteorradionecrosis como secuela de la radioterapia. *Av. Odontoestomatol.* 2012; 28 (4): 175-180.

167. Naves LZ, Novais VR, Armstrong SR, Correr-Sobrinho L, Soares CJ. Effect of gamma radiation on bonding to human enamel and dentin. *Support Care Cancer*. 2012 Nov; 20(11):2873-8.
168. Gay Escoda C, Berini Aytés L. La Infección Odontogénica; Concepto, Etiopatogenia, Bacteriología y Clínica. En: Gay Escoda C, Berini Aytés L (Eds). *Infección Odontogénica*. 1ªed. Madrid: Rhône-Poulenc Rorer S.A; 1997: 1-34.
169. Grau JJ. Efectos Secundarios de los Citostáticos. En: Estapé J. (Ed). *Enfermería y Cáncer*. Barcelona: Doyma, SA.; 1992: 114-8.
170. Bohórquez Rodríguez A, Guillén Llera F. Enfermedades Sistémicas en la Vejez. En: Bullón Fernández P, Velasco Ortega E. (Eds). *Odontoestomatología Geriátrica. La Atención Odontológica Integral del Paciente de Edad Avanzada*. Madrid: Smithkline Beecham; 1996: 93- 101.
171. Martins A de CM, Caçador NP, Gaeti WP. Complicações bucais da quimioterapia antineoplásica. *Acta Scientiarum Maringá* 2002; 24:663-670.
172. Mañas A, Cerezo L, de la Torre A, García M, Albuquerque H, Ludeña B, Ruiz A, Pérez A, Escribano A, Manso A, Glaria LA; Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). Epidemiology and prevalence of oropharyngeal candidiasis in Spanish patients with head and neck tumors undergoing radiotherapy treatment alone or in combination with chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2012 Oct; 14(10):740-6.
173. Ayers KM, Colquhoun AN. Leukaemia in children. Part I: Orofacial complications and side-effects of treatment. *N Z Dent J* 2000; 96 (424): 60-5.

174. Blomgren J, Jansson S, Rodjer S, Birkhed D. Secretion rate from minor salivary glands in patients with malignant haematological diseases receiving chemotherapy: a pilot study. *Swed Dent J.* 2002; 26(2): 75-80.

175. Epstein JB, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol.* 2001; 37:613-9.

176. Santana Garay JC. El carcinoma de la lengua. 1ª Ed. Ciudad de La Habana: Editorial Científico Técnica; 1983: 166.

177. Silvestre-Donat FJ, Puente Sandoval A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av. Odontoestomatol.* 2008; 24 (1): 111-121.

178. Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw B.E. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 1269-78.

179. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral Mucositis. *Oral Dis.* 2006; 12: 229- 41.

180. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, Krihna SG, Kiwan E, Syed N y cols. Oral mucositis in myeloma patients undergoing melphalan-based autologous stem cell transplantation: incidence, risk factors and severity predictive model. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38: 501-6.

181. Beaven AW, Shea TC. Palifermin: a keratinocyte growth factor that reduces oral mucositis after stem cell transplant for haematological malignancies. *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7: 2287-99.

182. Dodd MJ, Dibble S, Miaskows C, Cho M, MacPhail L, Greenspan D y cols. A comparison of the affective state and quality of live of chemotherapy patients who do and do not develop chemotherapy-induced oral mucositis. *J Pain Symptom Manage.* 2001; 21: 498-505.

183. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME, Donaldson G, Chapko MK. Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer.* 1992; 69: 2469-77.

184. Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 1-10.

185. O'Brien SN, Blijlevens NMA, Mahfouz TH, Anaissie EJ. Infections in patients with hematological cancer: recent developments. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003; 438-72.

186. Loprinzi CL. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Oncology.* 2003; 17(12): 1787-9.

187. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor y cols. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol.* 2000; 110: 292-9.

188. Sabater Reoloms MM, Rodríguez de Rivera Campillo ME, López López J, Chimenos Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. *Av Odontoestomatol.* 2006; 22(6):335-42.

189. Salazar Solís G. Segunda fase de la aplicación de protocolo de cuidado oral para prevenir y/ o tratar la mucositis en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Fundación Hospital de la Misericordia (Tesis). Colombia: Universidad Nacional de Colombia. Facultad de odontología. 2012.
190. Pabón A, Camacho S. La mucositis oral, una complicación frecuente en pacientes con tratamiento oncológico: Revisión de literatura. *Rev. Estomat.* 2012; 20(1):39-44.
191. Epstein JB, Schubert MM. Oral mucositis in myelosuppressive cancer therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999; 88: 273- 6.
192. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27(2): 3-11.
193. López Jornet P, Bermejo Fenoll A. Desórdenes del flujo salival: hiposecreción e hipersecreción salival. *Med Oral.* 1996; 1: 96-106.
194. Alonso Castell P, Basté Dencàs MA, Creus Viles M, Del Pino Gaya B, Gómez Blasco C, Gómez Gener A, Gorgas Torner MQ, Muro Perea N, Pellicer Jacomet MA, Sotoca Momblona JM, Trullàs Altisen M, Vallés Fernández R. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farmacia Hosp.* 2001; 25(3): 139-49.
195. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer.* 2010; 18 (8): 1039-60.
196. Gay Escoda C, Berini Aytés L. Osteorradionecrosis. En: Gay Escoda C, Berini Aytés L. (Eds). *Infección Odontogénica*. 1ª ed. Madrid: Rhône- Poulenc Rorer S.A; 1997: 185-227.

197. López Jornet P. Trastornos funcionales de las glándulas salivales. En: López Jornet P. (Ed). Alteraciones de las glándulas salivales. 1ª ed. Murcia: Universidad de Murcia, Servicio de Publicaciones; 2002: 39-56.

198. López Jornet P, Bermejo Fenoll A. Xerostomía en el Paciente Geriátrico. En: Bullón Fernández P, Velasco Ortega E. (Eds). Odontoestomatología Geriátrica. La Atención Odontológica Integral del Paciente de Edad Avanzada. Madrid: Smithkline Beecham; 1996: 211- 8.

199. Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral in cancer patients: Unanswered questions. Oral Oncol. 2003; 39: 91-100.

200. Alfaro J, González N. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos. Rev Hosp Clin Univ Chile. 2008; 19:5-14.

201. Gordón-Nuñez MA, Oliveira PT de, Pinto LP. Mucosite bucal e status de saúde bucal em pacientes pediátricos com câncer. Revista Brasileira de Patologia Oral. 2002; 1:5-12.

202. Sugiura Y, Soga Y, Nishide S, Kono K, Takahashi K, Fujii N, Ishimaru F, Tanimoto M, Nishimura F, Takashiba S. Evaluation of xerostomia in hematopoietic cell transplantation by a simple capacitance method device. Support Care cancer. 2008; 16(10): 1197-200.

203. Laaksonen M, Ramseier AM, Rovó A, Jensen SB, Raber-Durlacher JE, Zitzmann NU, Waltimo T. Longitudinal assessment of hematopoietic stem cell transplantation and hyposalivation. J Dent Res. 2011 Oct; 90(10):1177-82.

204. Brand HS, Bots CP, Raber-Durlacher JE. Xerostomia and chronic oral complications among patients treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Br Dent J.* 2009 Nov 14; 207(9):17.
205. Panghal M, Kaushal V, Kadayan S, Yadav JP. Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. *BMC Oral Health.* 2012. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1472-6831/12/22>
206. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, et al.: A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010; 18 (8): 985-92.
207. Elad S, Zadik Y, Hewson I, et al.: A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridea. *Support Care Cancer.* 2010; 18 (8): 993-1006.
208. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, et al.: A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer.* 2010; 18 (8): 1081-7.
209. Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R. y cols. Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 725-9.
210. Suryawanshi H, Ganvir SM, Hazarey VK, Wanjare VS. Oropharyngeal candidosis relative frequency in radiotherapy patient for head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012 Jan; 16(1):31-7.
211. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40:229-43.

212. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, et al.: A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010; 18 (8): 1033-8.

213. Watters AL, Epstein JB, Agulnik M. Oral complications of targeted cancer therapies: A narrative literature review. *Oral Oncol*. 2011 Jun; 47(6):441-8.

214. Cardona AF, Darío Ortiz L, Reveiz L, Becerra HA, Arango N, Santacruz JG, Otero JM, Carranza H, Ojeda K, Rojas L, Vargas CA, Rodríguez M, Castro C, Camacho MI, Serrano SJ, Torres D, Balañá C. Neuropatía inducida por el tratamiento médico del cáncer. *Med.Uis*. 2010;23:103-27.

215. Cabrerizo Merino MC. Complicaciones Orales tras el Tratamiento Oncológico en Niños con Cáncer en la Región de Murcia (Tesis doctoral). Murcia: Universidad de Murcia, 1999.

216. Domínguez Reyes A, Aznar Martín T, Barbería Leache E, Cabrera Suárez E. Manifestaciones orales en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Presentación de un caso. *Med Oral*. 2003; 8: 361-5.

217. da Fonseca MA, Murdoch-Kinch CA. Severe gingival recession and early loss of teeth in a child with chronic graft versus host disease: a case report. *Spec Care Dentist*. 2007; 27(2): 59-63.

218. de la Rosa García E, Bologna Molina R, Vega González MT. Enfermedad de injerto contra huésped. Presentación de ocho casos y revisión de la literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006; 11: E486-92.

219. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136:1117–1124.
220. Junquera I et al. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de maxilares por bifosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2008; 30(3):145-56.
221. McCaul LK. Oral and dental management for head and neck cancer patients treated by chemotherapy and radiotherapy. *Dent Update*. 2012 Mar; 39(2):135-8, 140.
222. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 3339-45.
223. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simões BP, Voltarelli JC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009; 20(3):215-20.
224. Silvestre Donat FJ, Plaza Costa A, Serrano Martínez MC. Prevención y tratamiento de las complicaciones derivadas de la radioterapia en pacientes con tumores de cabeza y cuello. *Med Oral*. 1998; 3:137-47.
225. Silverman S Jr. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 88: 122-6.
226. Jáuregui García JM. Pacientes en tratamiento quimioterápico. Manejo en odontología. *Revista europea de odontoestomatología*; 2008 Sep 3. (Consultado el 20 de Enero de 2014). Disponible en: <http://www.redoe.com/ver.php?id=98>.

227. Takasita-Garza MS, Guerrero-Jiménez M, Cuenca-Flores LA, Minjarez-Águila R, Sahagún-Flores JE. Manejo exitoso de osteonecrosis maxilar por bisfosfonatos con la técnica tradicional más infiltración de colágeno-polivinilpirrolidona. *Rev Esp Méd Quir.* 2012; 17(3):218-222.
228. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H y cols. European Group of Blood and Marrow Transplantation. Allogenic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 439-49.
229. American Academy on Pediatric Dentistry Clinical Affairs Committee, American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation. *Pediatr Dent.* 2008-2009; 30 (7): 219-25.
230. Ohrn KE, Sjoden PO. Experiences of oral care in patients with haematological malignancies or head and neck cancer. *Eur J Cancer Care.* 2003; 12: 274-82.
231. Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010; 18 (8): 1007-21.
232. Hernández Fernández A. Estado de Salud Oral de los Pacientes que van a ser sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en La Región de Murcia. Murcia: Universidad de Murcia, 2007.
233. Ruiz Roca JA. Estado de Salud Bucodental de los Pacientes con Leucemia que van a ser sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en La Región de Murcia, 2010.

234. Martínez López F. Prevalencias de patología en una población que acude a un gabinete dental. Estudio retrospectivo. Murcia: Universidad de Murcia; 2008.
235. Longo DL. Oncología y Hematología. En: Braunwald E, Fauci As, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Principios de Medicina Interna. Barcelona: Mc Graw-Hill Interamericana; 2001: 579-81.
236. Majorana M. Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. Support Care Cancer 2000; 8: 353-65.
237. Santos Martí J, Rubio García B, Santos Bistué C, Rubí Calvo E. Índices epidemiológicos de caries de la población escolar atendida en el centro de salud de Barbastro. Av Odontoestomatol 2005; 21(1): 355-60.
238. Baca P, Llodra JC, Bravo M. Caries dental. Etiopatogenia. Clínica. Diagnóstico. Control y tratamiento. En: Terapéutica antimicrobiana en Odontoestomatología. Madrid: IM&C, 1996: 219-32.
239. LLodra Calvo JC, Bourgeois D. Estudio prospectivo Delphi. La salud bucodental en España 2020. Tendencias y objetivos de salud oral. Fundación Dental Española (ed); Madrid: 2009.
240. González Sánchez A, Martínez Naranjo T, Alfonso Betancourt N, Rodríguez Palanco JA, Morales Martínez A. Caries dental y factores de riesgo en adultos jóvenes (Artículo en internet) Distrito Capital, Venezuela. Rev Cubana Estomatol. 2009 Sep; 46(3): 30-37. [consultado el 4 de septiembre de 2010] Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475072009000300004&lng=es.

241. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud (ENS). Chile, 2003.
242. Eustaquio Raga, M^aV. Estudio epidemiológico de salud oral de adultos. Comunidad valenciana, 2006. Valencia: Universidad de Valencia, 2008.
243. Martínez Tello AM^a. Valoración del estado bucodental de pacientes con diabetes mellitus. Valencia: Universitat de Valencia, 2007.
244. Gamonal J. Prevalencia de enfermedades periodontales y de caries dental en la población de 35-44 años y de 65-74 años de nivel socioeconómico bajo y medio-bajo de la provincia de Santiago, Región metropolitana, y determinación de los recursos humanos necesarios para su tratamiento. Región Metropolitana 1996.
245. Morón A, Navas R, Fox M, Santa Y, Quinero L. Prevalencia de caries en las etnias venezolanas. *Ciencia Odontológica* 2009; 6(2): 99-115.
246. Miralles L, Silvestre FJ, Hernández-Mijares A, Bautista D, Lambes F, Grau D. Caries dental en diabéticos tipo 1: Influencia de factores sistémicos de la enfermedad en la instauración de la caries dental. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:E250-60.
247. Fernandes LL, Torres SR, Garnica M, de Souza Gonçalves L, Junior AS, de Vasconcellos AC et al. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer* 2014;22(1): 15-21.
248. Quiñones MA; Peñarrocha M; Montalar J; Pastor M. Manifestaciones orales del mieloma múltiple. *Archivos de Odontoestomatología*, 1998; 14: 687-93.
249. Then C, Hörauf N, Otto S, Pautke C, von Tresckow E, Röhnisch T et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma

- patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie*. 2012;35(11):658-64.
250. Kraj M, Poglód R, Maj S, Owczarska K. The incidence of jaw osteonecrosis in multiple myeloma patients treated with bisphosphonates. *Acta Pol Pharm*. 2006 Sep-Oct;63(5):450-2.
251. Ruggiero S1, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryh JM et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006 Jan;2(1):7-14.
252. Marx RE, Savatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
253. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):83-93.
254. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8580-7.
255. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(2):120-3.

256. Lenz JH, Steiner-Krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates?. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005 Dec;33(6):395-403.

257. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9):1104-7.

258. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):945-52.

259. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonate therapy. *Can Dent Assoc.* 2005;71(2):111-3.

260. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust.* 2005 Apr 18;182(8):417-8.

261. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J. Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol.* 2006;81(1):73-5.

262. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008 Aug;13(8):911-20.

263. Carter G1, Goss AN, Doeckel C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust.* 2005;182(8):413-5.

264. Thakkar SG, Isada C, Englund K, et al. Bisphosphonate therapy associated with an increased incidence of mandibular/maxillary osteomyelitis in multiple myeloma patients. *Blood*. 2004;104:313b.
265. Maerevoet M, Martin C, Duck L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005 Jul 7;353(1):99102; Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Dec 22; 353(25):2728.
266. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, Baldini L, Angrilli F, Pennese E et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48(1):56-64.
267. Cafro AM, Barbarano L, Nosari AM, D'Avanzo G, Nichelatti M, Bibas M et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: definition and management of the risk related to zoledronic acid. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Apr;8(2):111-6.
268. Tosi P, Zamagni E, Cangini D, Tacchetti P, Di Raimondo F, Catalano L et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone. *Blood*. 2006;108(12):3951-2.
269. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2007 Sep;92(9):1289-90.

