



**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

Facultad de Medicina

**TRABAJO FIN DE GRADO**

# **LA CAVIDAD ORAL COMO ORIGEN DE INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER HEMATOLÓGICO**

Enrique González Revuelta<sup>1</sup>, Dr. Luis Javier García Frade<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Autor del TFG. Alumno de sexto de Medicina. Universidad de Valladolid

<sup>2</sup>Tutor del TFG. Jefe de Servicio de Hematología. Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.





## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
1.1	El cáncer hematológico. Concepto, clasificación y epidemiología .....	2
1.2	Opciones terapéuticas en los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides .....	2
1.3	Riesgos y complicaciones derivadas de la enfermedad y de las líneas terapéuticas frente a entidades hematológicas malignas.....	2
1.4	Infecciones en pacientes sometidos a quimioterapia .....	3
1.5	Complicaciones Orales más frecuentes en los pacientes con neoplasias hematológicas a tratamiento quimioterápico.....	4
1.6	Higiene Oral, cepillado dental y bacteriemia .....	5
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>6</b>
2.1	Objetivo general .....	6
2.2	Objetivos específicos .....	6
<b>3</b>	<b>SUJETOS Y MÉTODO</b>	<b>7</b>
3.1	Tipo de estudio.....	7
3.2	Criterios de Inclusión .....	7
3.3	Criterios de exclusión.....	7
3.4	Variable dependiente o medición del desenlace (VD).....	7
3.5	Seguimiento .....	7
3.6	Recogida de los datos .....	8
3.7	Variables independientes.....	8
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>10</b>
4.1	Análisis Descriptivo .....	10
4.2	Análisis inferencial bivariante.....	12
4.3	Análisis inferencial multivariante.....	15
<b>5</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>17</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>18</b>

### ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### ANEXO II. PÓSTER



## 1 INTRODUCCIÓN

### 1.1 EL CÁNCER HEMATOLÓGICO. CONCEPTO, CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las neoplasias hematológicas son un grupo de enfermedades malignas que afectan a la sangre, a la médula ósea, a los ganglios linfáticos y al sistema inmune que los conecta. El Instituto de Salud Carlos III publica en su boletín epidemiológico la mortalidad por cáncer en España anualmente. Los últimos resultados publicados muestran en total 8944 defunciones en el año 2012 debidas a procesos hematológicos de carácter maligno. (1-4)

### 1.2 OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS TUMORES DE TEJIDOS HEMATOPOYÉTICOS Y LINFOIDES

El abanico de opciones terapéuticas de estos trastornos puede incluir regímenes de quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o terapia a través de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Quimioterápicos entre los que encontramos análogos de las purinas, análogos de las pirimidinas, agentes análogos del ácido fólico, Agentes alquilantes, antimetabólicos, corticoides, inhibidores de la Tirosin-cinasa o Antibióticos. La inmunoterapia y la radioterapia también forma parte del espectro terapéutico de estas entidades. (5-8)

### 1.3 RIESGOS Y COMPLICACIONES DERIVADAS DE LA ENFERMEDAD Y DE LAS LÍNEAS TERAPÉUTICAS FRENTE A ENTIDADES HEMATOLÓGICAS MALIGNAS

Las alteraciones en el sistema hemopoyético de los pacientes afectados por estas enfermedades y la morbilidad que deriva también de su terapia son aspectos ampliamente estudiados. La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia publica, entre otros documentos, guías redactadas por expertos de varios campos y que recogen las complicaciones más frecuentes e importantes en estos pacientes. Para el caso del Linfoma de Hodgkin, por ejemplo, han descrito las toxicidades asociadas a los tratamientos reconociéndolas en 3 grandes grupos según su gravedad. (9,10)

La mielosupresión es una de las más habituales facilitando la aparición de infecciones oportunistas. El control, prevención y tratamiento de estas infecciones es uno de los focos principales de atención en el curso clínico de estos sujetos por las consecuencias, en ocasiones incluso mortales, que conllevan las complicaciones de este tipo.

## 1.4 INFECCIONES EN PACIENTES SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA

Las infecciones oportunistas de carácter bacteriano, vírico y fúngico son realmente frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento quimioterápico. Las bacteriemias por microorganismos gram-positivos y gram-negativos así como las infecciones fúngicas invasivas han sido ampliamente estudiadas, encontrándose como algunos de esos patógenos frecuentes el caso de los Streptococcus Viridans, frecuentes en la cavidad oral. (11)

### 1.4.1 Incidencia de infecciones en pacientes sometidos a quimioterapia anticancerosa

La incidencia de estos episodios infecciosos se han documentado hasta en un 93% por parte de algunos autores. Biswal y cols. (12) encontraron episodios de infección en un 59,8% de los casos de un grupo de 71 enfermos de leucemia linfática aguda y en el 40,2% de otro grupo de 49 diagnosticados de leucemia mieloide aguda. Gedik y cols. (13) por su parte, se encontraron con 226 episodios febriles en 126 pacientes de los cuales el 66% fue causado por estados bacteriémicos y el 8% por fungémicos. Bacterias gram-negativas causaron el 74% de los casos bacteriémicos. Yan-Ping y cols, (14) detectaron en un estudio sobre 256 pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer un total de 42 (16,4%) casos de infecciones locales, siendo 9 de ellos en la cavidad oral. Reich G. y cols, (15) en un estudio sobre 117 pacientes de los cuales 66 tenían un tumor sólido, 36 linfoma, y 14 con mieloma múltiple, encontraron un 63% de episodios febriles de los cuales el 35,4% fueron de origen desconocido y el 21,3% por bacteriemia primaria.

La gravedad de estas infecciones llega a ser de importancia vital en algunas ocasiones, habiendo sido descrito un ratio de mortalidad temprana del 19,5% por gram-negativos en los pacientes que requieren cuidados intensivos. (16)

En otra interesante investigación, Girmeina C. y cols, encontraron 179 episodios febriles en 89 pacientes con leucemia promielocítica aguda. Un 52% de ellos fueron de causa desconocida y el 37,4% de los casos fueron documentados microbiológicamente siendo los estafilococos coagulasa-negativos los causantes de septicemia más frecuentes, el segundo patógeno más frecuente que encontraron fueron los Streptococcus Viridans, comensales de la cavidad oral. Estos últimos fueron los más frecuentes cuando consideraron el periodo de consolidación del tratamiento y estuvo altamente asociado con la aparición de mucositis. (17).

## 1.5 COMPLICACIONES ORALES MÁS FRECUENTES EN LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS A TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

La cavidad oral experimenta una serie de efectos secundarios, fundamentalmente relacionados con la terapia anticancerosa, que son causa de una gran morbilidad en estos pacientes. Las mucositis, infecciones dento-gingivo-periodontales, infecciones fúngicas, viriasis, cambios cuantitativos y cualitativos de la saliva, trastornos del gusto y el olfato, segundos tumores malignos y el EICH-oral son las complicaciones más comunes que padecen los pacientes sometidos a estas terapias. (18)

### 1.5.1 Mucositis

Las Mucositis son ulceraciones de la mucosa oral que aparecen clínicamente como un espectro de lesiones que van desde el leve eritema hasta una extensa ulceración. Pueden impedir la alimentación normal del paciente exigiendo la nutrición parenteral y en muchas ocasiones requieren la pauta de analgésicos opiáceos para aliviar el dolor. (19)

Es la complicación más temprana y común y está fundamentalmente relacionada con los regímenes terapéuticos mieloablativos, apareciendo con una prevalencia de entre el 28,6% y el 100%. Además, es descrita como la complicación más debilitante que puede llevar incluso a la nutrición parenteral o a la interrupción del mismo tratamiento. Su control se considera crucial para el pronóstico final de la enfermedad y el buen resultado de la terapia. (20-22)

Sonis et al. identificaron que las mucositis orales más severas se asociaban con un mayor riesgo de infecciones, mayor duración de la nutrición parenteral y del tiempo de hospitalización y una mayor mortalidad a los 100 días en pacientes sometidos a trasplante de progenitores. (23,24)

### 1.5.2 La enfermedad periodontal

La enfermedad periodontal se considera una enfermedad infecciosa crónica con periodos de exacerbación, de una alta prevalencia afectando entre el 5 y el 20% de la población adulta de mediana edad en todo el mundo, y está relacionada con factores bacterianos, con la edad por el efecto acumulativo de la enfermedad a lo largo de la vida, con consumo del tabaco y con la susceptibilidad del huésped a la enfermedad. (17,25).

La enfermedad periodontal ha sido relacionada con otras enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus, enfermedad coronaria, trastornos del embarazo, enfermedades respiratorias etc. La posible relación con entidades hematológicas o los se ha sugerido

también en otras ocasiones. Varios autores consideran que el epitelio ulcerado del fondo de la bolsa periodontal puede actuar como portal de entrada para microorganismos patógenos a la circulación sistémica. Además, los tejidos periodontales inflamados podrían servir como reservorio de endotoxinas, citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios que podrían propagarse sistémicamente. (26) La gingivitis y la enfermedad periodontal han sido descritas como más de un cuarto del total de infecciones sufridas por pacientes con leucemia. (27)

Por otro lado, se ha descrito también que la enfermedad periodontal puede experimentar exacerbaciones en lugares afectados previamente en periodos de neutropenia leve-moderada, apareciendo destrucción periodontal agresiva caracterizada por inflamación gingival severa, edema, formación de bolsas periodontales de gran profundidad, y movilidad de los dientes. (28-30) Paradójicamente, en los enfermos donde se pueden dar casos de neutropenia más severa, la gingivitis o la enfermedad periodontal podrían pasar desapercibidas y no ser diagnosticadas debido a la falta de signos de la inflamación, subestimando su papel.

### 1.5.3 Candidiasis Oral y otras infecciones.

Los hongos del género *Candida* son comensales habituales de la cavidad oral y patógenos oportunistas que aparecen frecuentemente en individuos con la inmunidad comprometida. (31)

Infecciones por Citomegalovirus, Virus herpes simple y virus Epstein-barr son también frecuentes en estos pacientes y pueden llevar a graves complicaciones. (32)

## 1.6 HIGIENE ORAL, CEPILLADO DENTAL Y BACTERIEMIA

---

En 2009 Lockhart et al. Concretaron que la pobre higiene oral se relaciona directamente con la bacteriemia tras el cepillado dental. De este modo, los participantes de su investigación con niveles más altos de placa bacteriana o tártaro tenían un riesgo 4 veces mayor de desarrollar bacteriemia. Además, este riesgo incrementaba si existía sangrado durante la higiene dental, lo que es común por ejemplo en enfermos con inflamación gingival, enfermedad periodontal activa o trastornos cuantitativos de los trombocitos. (31)

Por todo lo descrito, encontramos que la relación entre los procesos patológicos orales que experimenta la cavidad oral como consecuencia de la enfermedad o la terapia en estos pacientes, el control de la flora bacteriana oral a través de la higiene oral adecuada y las complicaciones infecciosas sistémicas de estos pacientes no está claramente dilucidada.





## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GENERAL

---

Describir la asociación entre el estado de la cavidad oral y los procesos infecciosos sin foco en pacientes inmunodeprimidos onco-hematológicos sometidos a terapia anticancerosa.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

---

1. Describir la asociación entre las infecciones sin foco y la mucositis oral.
2. Describir la asociación entre las infecciones sin foco y la afectación periodontal.
3. Describir la asociación entre las infecciones sin foco y el grado de control de higiene oral.
4. Describir la asociación entre las infecciones sin foco y el empleo de clorhexidina diariamente.

## 3 SUJETOS Y MÉTODO

### 3.1 TIPO DE ESTUDIO

Para el logro de los objetivos se diseñó un estudio observacional longitudinal prospectivo

### 3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de enfermedades onco-hematológicas durante el periodo enero 2015- Febrero 2019, que vayan a ser tratados en el servicio de Hematología del Hospital Río Hortega de Valladolid y que experimenten estados de neutropenia severos (Neutrofilos < 500).

### 3.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán de la investigación todos los sujetos que, por su condición patológica, tengan un riesgo especialmente alto de complicaciones. Además, no serán considerados aquellos en que no se pueda completar un periodo de seguimiento de al menos 3 semanas.

### 3.4 VARIABLE DEPENDIENTE O MEDICIÓN DEL DESENLACE (VD)

Los episodios de infección se recogerán como positivos cuando el paciente experimente fiebre por encima de 38°, y solamente se considerarán aquellas en las que no aparezca evidencia clínica o analítica de un foco evidente ajeno a la cavidad oral.

Se considerarán como negativos aquellos que no experimenten episodios febriles durante el seguimiento.

### 3.5 SEGUIMIENTO

Serán recogidos todos aquellos pacientes ingresados en la unidad de trasplante de médula ósea (TAMO) del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, durante el periodo enero 2015 - marzo 2019. Cada paciente tendrá un proceso de seguimiento de al menos 3 semanas desde la aparición de inmunodepresión o hasta la recuperación de la inmunidad.

### 3.6 RECOGIDA DE LOS DATOS

---

Un único investigador realizará las revisiones orales. La exploración tendrá lugar en la TAMO del Hospital Universitario Río Hortega, siempre respetando estrictamente las exigencias para el acceso de personal a la unidad.

El formulario de recogida de datos está expresamente diseñado para la investigación, adaptándose a las variables seleccionadas para el estudio.

### 3.7 VARIABLES INDEPENDIENTES

---

#### 3.7.1 Sociodemográficas

- Edad
- Sexo

#### 3.7.2 Grupo de variables asociadas con el proceso hematológico

##### 3.7.2.1 Diagnóstico

Se recogerá de la historia clínica la enfermedad hematológica diagnosticada:

##### 3.7.2.2 Tratamiento

Se recogerá el régimen terapéutico indicado según cada caso y especificado en la historia clínica.

##### 3.7.2.3 Estado neutropénico

- 0: No neutropénico
- 1: Sí neutropénico (< 500 cel)

#### 3.7.3 Variables asociadas a la Enfermedad oral

##### 3.7.3.1 Enfermedad Periodontal

Dado la imposibilidad del uso de métodos diagnósticos más invasivos. Se considerarán como enfermos periodontales aquellos que presenten claros signos de afectación periodontal como: Pérdida evidente de inserción clínica, movilidad o cuando el paciente refiera conocer dicho diagnóstico

- 0: No
- 1: Sí

### 3.7.3.2 Higiene Oral

El índice de Higiene Oral (OHI) está compuesto por la combinación de otros 2 índices: el índice de placa y el índice de Cálculo. Cada uno de estos 2 índices están determinados por 12 representaciones numéricas que ilustran la cantidad de placa bacteriana y cálculo encontrado en las superficies bucales y linguales de los 6 distintos sextantes en los que se dividen las arcadas dentarias.

### 3.7.3.3 Mucositis Oral

Se recogerá el grado de mucositis oral en cada revisión utilizando la escala de la OMS.

CLASIFICACIÓN MUCOSITIS ORAL. OMS.	
0	Ningún signo
I	Eritema
II	Eritema, úlceras, aún puede ingerir sólidos
III	Eritema, edema, úlceras. Sólo admite líquidos
IV	Soporte parenteral o enteral

### 3.7.3.4 Uso de Clorhexidina

Se recogerá el uso de un colutorio con clorhexidina diariamente.

- 0: No uso de clorhexidina
- 1: Sí usa clorhexidina

## 4 RESULTADOS

### 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Del total de ingresados en la TAMO en el periodo de estudio, 34 cumplieron criterios de inclusión y contaron con un periodo de revisión mínimo de 3 semanas, para participar en el análisis de datos. De estos, un 64.7% fueron varones frente a un 32,4% de mujeres. La edad media de la muestra obtenida se encontraba en los 55,8 años (SD 11,8). (Ver Tabla 1).

Las enfermedades que padecían los pacientes así como los tratamientos que les fueron adjudicados eran muy diversos, sus frecuencias son ilustradas en las gráficas 1 y 2. (Ver Gráficas 1 y 2).

Con respecto a las infecciones sin foco sufridas por estos pacientes, y que cumplían criterios para ser incluidas como tales, encontramos que el 62% sufrió al menos 1 episodio, frente a un 38% que no.

En las variables relacionadas con la cavidad oral hallamos un IHO medio de 1,5 (SD 1,15). Un 62% sufrió al menos algún grado de afectación por mucositis, mientras que un 38% permaneció con la mucosa oral intacta y el 61,8% sin periodontitis evidente. El 56% de los pacientes revisados usaban clorhexidina en enjuagues diarios, frente al 44% que no. (Ver Tabla 2).

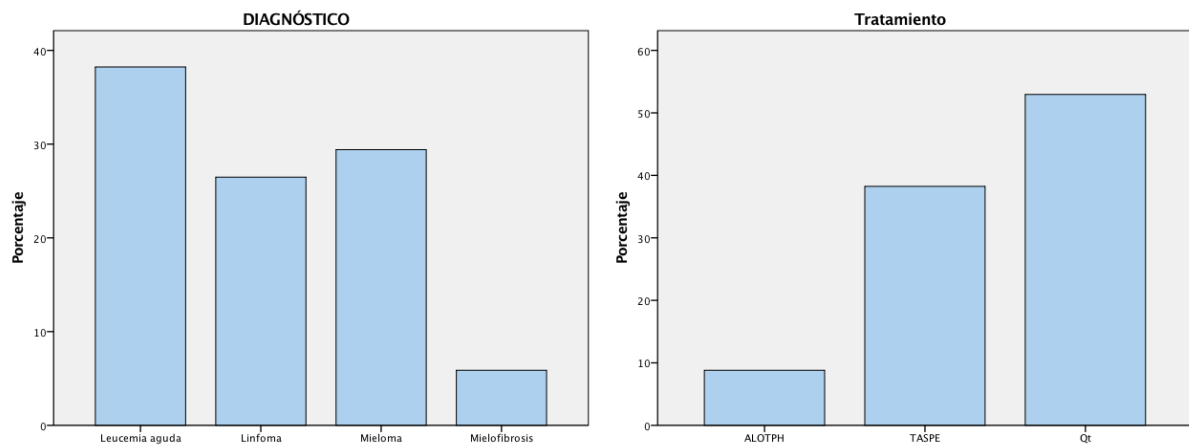
Tabla 1. Descripción de Variables cuantitativas. Edad e IHO.

	Edad	IHO
Media	55,82	1,5068
Mediana	57,50	1,3350
Moda	42	,00
Desviación estándar	11,831	1,15278
Varianza	139,968	1,329
Mínimo	32	,00
Máximo	75	4,67

Tabla 2. Descripción variables Categóricas. Edad, Infección sin foco, Periodontitis, Grado de mucositis y uso de Clorhexidina.

<b>Sexo</b>	Hombre	23	67,6%
	Mujer	11	32,4%
<b>Infección sin foco</b>	No	13	38,2%
	Sí	21	61,8%
<b>Periodontitis</b>	Sin Periodontitis	21	61,8%
	Con Periodontitis	13	38,2%
<b>Mucositis</b>	Grado 0	13	38,2%
	Grado 1	7	20,6%
	Grado 2	4	11,8%
	Grado 3	8	23,5%
	Grado 4	2	5,9%
<b>Clorhexidina</b>	No usa	19	55,9%
	Sí usa	15	44,1%

Gráfica 1: Frecuencia de diagnósticos de enfermedad hematológica. Gráfico 2: Frecuencia de tratamientos aplicados a los pacientes



## 4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL BIVARIANTE

El análisis bivariantes en los contrastes propuestos demostró un resultado significativo con un nivel  $p < 0,05$  al cruzar la aparición de episodios de fiebre sin foco con el uso de clorhexidina. (Ver tabla 3 y Gráfica 3).

En el resto de contrastes entre la variable dependiente y las independientes: IHO, grado de mucositis o sufrir periodontitis, no hubo resultados con significación estadística. Aunque la escasa potencia del análisis dado el tamaño de la muestra podría justificar la falta de resultados más prometedores.

Tabla 3. Tabla de contingencias para las variables: Sufrir infección sin foco y Uso de clorhexidina. Prueba Chi-Cuadrado.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,384a	1	,020		
Corrección de continuidad	3,861	1	,049		
Razón de verosimilitud	5,487	1	,019		
Prueba exacta de Fisher				<b>,034</b>	<b>,024</b>
Asociación lineal por lineal	5,226	1	,022		
N de casos válidos	34				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 5,74.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Gráfica 3. Gráfico de barras sobre episodios de interacciones sin foco y casos en los que se usaba o no clorhexidina a diario.

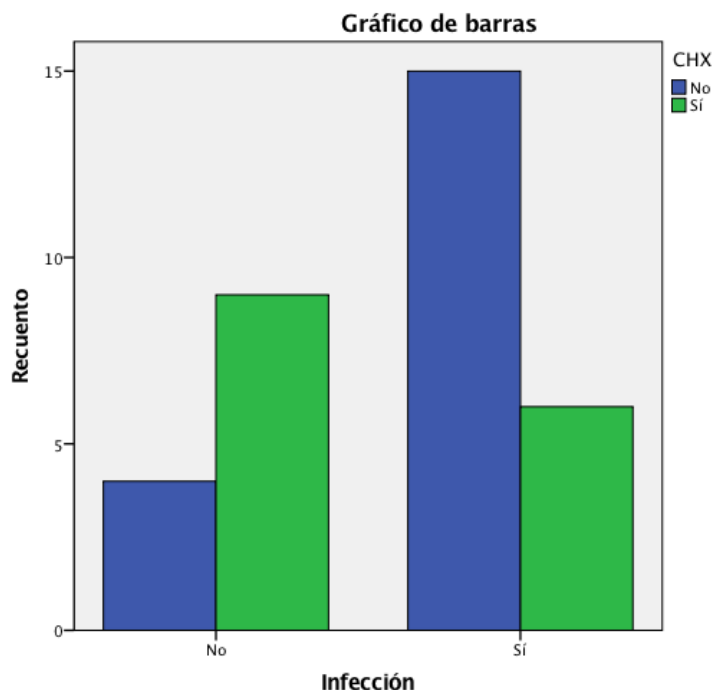


Tabla 4. Estadísticos de grupo para el contraste entre variables IHO y Episodios de fiebre sin foco. Prueba T-Student para comparación de medias.

	Infección	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
IHO	No	13	1,1646	,80024	,22195
	Sí	21	1,7186	1,29817	,28328

Tabla 5. Prueba T para comparación de medias entre el IHO y sufrir episodios de fiebre sin foco.

		Prueba de Levene		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bil)	Dif. Med.	Dif. EE	IC95%	
									Inferior	Superior
IHO	Se asumen varianzas iguales	1,944	,173	-1,3	32	,177	-,553	,40135	-1,37	,26358
	No se asumen varianzas iguales			-1,53	31,996	,134	-,553	,35987	-1,28	,17909



Tabla 6. Prueba Chi-cuadrado para comparación de proporciones ente la VD y sufrir periodontitis.

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,048a	1	,152		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	1,140	1	,286		
Razón de verosimilitud	2,124	1	,145		
Prueba exacta de Fisher				,276	,143
Asociación lineal por lineal	1,988	1	,159		
N de casos válidos	34				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,97.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Tabla 7. Tabla de contingencias para la comparación entre VD y el grado de mucositis parecido.

		Valor	Error estándar asintótico	T aproximada	Significación aproximada
Ordinal por ordinal	Simétrico	,094	,159	,594	,552
	Infección dependiente	,077	,131	,594	,552
	Mucositis dependiente	,121	,203	,594	,552

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

### 4.3 ANÁLISIS INFERENCIAL MULTIVARIANTE

El análisis multivariate mediante Regresión logística binaria descartó todas las variables independientes del modelo de predicción con la excepción de la clorhexidina. Los resultados que arrojó el análisis mostraron un modelo con una escasa predictibilidad del 27% (R Nagelkerke 0,272) (Ver tabla 8). De las variables que permanecieron en este modelo mediante "método Introducir por pasos" solamente el uso de clorhexidina permaneció significativo. (Ver tabla 9)

Tabla 8. Resumen del modelo de Regresión logística binaria para sufrir episodios de fiebre sin foco.

Resumen del modelo			
Paso	Logaritmo de la verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
2	37,630a	,200	,272

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 4 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de ,001.

Tabla 9. Resultados de Regresión Logística Binaria para tener episodios de fiebre sin foco.

Variables en la ecuación									
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 2a	CHX(1)	-1,801	,815	4,889	1	,027	0,165	0,033	0,815
	Constante	,792	,675	1,376	1	,241	2,208		

- Variables especificadas en el paso 2: CHX.
- Mediante método "Introducir por pasos". Todas las demás variables fueron excluidas en pasos previos.

## 5 DISCUSIÓN

Las infecciones oportunistas son realmente frecuentes en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a tratamiento quimioterápicos debido al estado de inmunodepresión que sufren estos pacientes. Microorganismos habituales de la cavidad oral se han aislado en hemocultivos de pacientes de estas características y algunos autores han sugerido como un peor control de higiene oral incrementa el riesgo de sufrir bacteriemias por estos patógenos (11,31).

El uso de soluciones antisépticas con clorhexidina han demostrado eficacia en la prevención de complicaciones infecciosas tanto en el postoperatorio de pacientes quirúrgicos como en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. (33,34)

Por otro lado, la eficacia de la clorhexidina en el control de los procesos periodontales ha sido ampliamente estudiada, mejorando los parámetros clínicos que definen la enfermedad y controlando la proliferación de microorganismos en la placa bacteriana y el biofilm de las superficies de la cavidad oral. (35)

Balejo y cols. Encontraron en su estudio que los pacientes con peores parámetros periodontales presentaban estados de bacteriemia con mayor frecuencia y una mayor carga bacteriana subgingival. Sin embargo, el uso de clorhexidina para la prevención de dicha bacteriemia demostró un efecto muy discreto. Otros autores por su parte, sí que encontraron en sus investigaciones una reducción significativa de bacteriemia tras la manipulación dentaria en pacientes que previamente habían utilizado clorhexidina. (36,37)

Esta investigación apoya con su resultado el papel profiláctico de la clorhexidina en la prevención de episodios febriles sin foco en pacientes con patología onco-hematológica. No obstante, son necesarias investigaciones más extensas para averiguar el papel concreto de esta variable y las demás.

Se encuentran entre las limitaciones del estudio el hecho de que en la mayor parte de los casos no se obtenga una identificación del patógeno en los cultivos, no permitiendo asegurar origen oral de esos episodios febriles. Además, el diagnóstico de un proceso periodontal activo en estos pacientes es difícil dada su condición sistémica y la imposibilidad de establecer exploraciones más invasivas. Por otro lado, el tamaño de la muestra y su seguimiento podrían ser insuficientes para una potencia que permita encontrar otras asociaciones.



## 6 CONCLUSIONES

1. Los pacientes con patología onco-hematológica revisados sufren con una frecuencia elevada episodios de fiebre sin origen filiado.
2. La cavidad oral es un nicho donde puede encontrarse el origen de bacteriemias causantes de infecciones en estos pacientes
3. La clorhexidina podría contribuir a evitar los estados de bacteriemia con origen en la cavidad oral.
4. Nuevas investigaciones más extensas y con seguimientos mayores sería necesarias para aclarar las relaciones entre el estado de la cavidad oral y el uso de clorhexidina en el riesgo de sufrir infecciones en estos pacientes.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Vardiman J, Theille J, Arber D, Brunning R, Borowitz M, Prowit A. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-51.
2. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Sitio Web del Instituto Carlos III. [Online].; 2012 [citado 2014 Octubre 4. Disponible en: [www.isciii.es](http://www.isciii.es).
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Sitio web de la Sociedad Española de Oncología Médica. [Online].; 2014 [citado 2019 marzo 12. Disponible en: [www.seom.org](http://www.seom.org).
4. Rozman MJ, Campo EG, Farreras PV. Biología y Clasificación de las Neoplasias Hematológicas. *Medicina Interna*. 17th ed. Rozman M, Farreras P, editors. Barcelona: ELSEVIER; 2012.
5. Flórez J. Quimioterapia antineoplásica. *Farmacología Humana*. 5th ed. Flórez J, editor. Barcelona: ELSEVIER; 2008.
6. Epstein J, Raber-Drulacher J, Wilkins A, Chavarria M, Myint H. Advances in hematologic stem cell transplant: An update for oral health care providers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107:301-12.
7. Westbrook S, Paunovich E, Freytes C. Adult Hemopoietic stem cell transplantation. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:1224-31.
8. Nakamura S, Hiroki A, Shiohara M, Gondo H, Ohyama Y, Mouri T. Oral involvement in Chronic Graft versus Host Disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 1996;82:556-63.
9. Cervantes F. Neoplasias mieloproliferativas crónicas. *Medicina Interna*. 17th ed. Farreras P, Rozman M, editors. Barcelona: ELSEVIER; 2012.
10. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Sitio web de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. [Online].; 2013 [citado 2019 Marzo 12. Disponible en: [www.sehh.es](http://www.sehh.es).
11. Thin-Chi Y, Hsi-Che L, Jen-yin H, Kuan-Hoa C, TingHuang H, Ching-Yi C. Severe Infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole or micafungun prophylaxis. *Cancer*. 2014;15:1255-62.
12. Biswal S, Godnaik C. Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. *ecancer*. 2013;7:1-16.
13. Gedik H, Simsek F, Kantürk A, Yildirmak T, Arica D, Aydin D. Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal-cancer or resistant pathogens? *Ther Clin Risk Manag*. 2013;10:743-52.

14. Yan-Ping R, Wen-Ying Z. Correlation of fever to infection in patients with chemotherapy-induced neutropenia. *Chin J Cancer*. 2008;27:177-9.
15. Reich G, Mapara M, Reichardt P, Dörken B, Maschmeyer G. Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone marrow trans*. 2001;27:525-9.
16. Metan G, Demiraslan H, Kaynar L, Zararsiz G, Alp E, Eser B. Factors influencing the early mortality in haematological malignancy patients with nosocomial Gram negative bacilli bacteraemia: a retrospective analysis of 154 cases. *Braz J Infec Disease*. 2013;17:143-9.
17. Girmenia C, Lo Coco F, Breccia M, Latagliata R, Spadea A, D'Andrea M. Infectious complications in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with the AIDA regimen. *Leukemia*. 2003;17:925-30.
18. Epstein J, Phillips N, Parry J, Epstein M, Nevil T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogenic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Trans*. 2002;30:785-92.
19. Robien K, Schubert M, Buremmer M, Lloid M, Potter J, Ulrich C. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol*. 2004;22:1268-75.
20. Wardley A, Jayson G, Swindell R, Morgenstern G, Chang J, Bloor R. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Brit J Haematol*. 2000;110:292-9.
21. Campos M, Campos C, Aarestrup F, Aarestrup B. Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:337-40.
22. Flores A, Lisart R. Efectividad de la Palifermina en la prevención de la mucositis oral en pacientes oncohematológicos. *Farm Hosp*. 2010;34:163-9.
23. Sonis S, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford W, Eldersberg J. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2001;19:2201-5.
24. Graber C, Almeida K, Atkinson J, Javeheri D, Fukuda D, Gill V. Dental health and viridians streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transp*. 2001;27:537-42.
25. Kinane D, Lindhe J. Periodontitis Crónica. *Periodontología clínica e implantología en odontología*. 4th ed. J L, editor. Barcelona: Panamericana; 2009.
26. Raber-Duchaler J, Epstein J, Raber J, van Diessel J, van Winkellhoff A. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2002;10:466-73.



27. Epstein J, Stevenson-Moore P. Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. *Oral Oncol.* 2001;37:613-9.
28. Zaromb A, Chamberlain D, Choor R, Almas K, Blei F. Periodontitis as a manifestation of chronic benign neutropenia. *J Periodontol.* 2006;77:1921-6.
29. Carlsson G, Wahlig Y, Johannson A, Olsson A, Eriksson T. Periodontal Disease in patients from the original kostmann family with severe congenital neutropenia. *J periodontol.* 2006;77:744-51.
30. Goultshin J, Attal U, Goldtein M, Boyand B. The relationship between peripheral levels of leukocytes and neutrophils and periodontal disease status in a patient with congenital neutropenia. *J Periodontol.* 2000;71:1499-505.
31. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noil J, Bahrani-Mougeot FK, et al. Poor oral Hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:1238-44.
32. Jaskula E, Dlubek D, Sedzimirska M, Duda D, Tarsnowska A. Reactivations of cytomegalovirus, human herpes virus 6, and Epstein-Barr virus differ with respect to risk factors and clinical outcome after hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:3273-6.
33. Carvajal C, Pobo A, Díaz E, Lisboa T, Llauradó M, Rello J. Oral Hygiene with Chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonía in intubated pacientes: a systematic review of randomized clinical trials. *Med Clin (Barc).* 2010;135:491-7.
34. Goztok M, Terzi MC, Egeli T, Arslan NC, Canda AE. Does wound irrigation with clorhexidine gluconate reduce the infection rate in closure of temporary loop ileostomy? A prospective clinical study. *Surg Infect.* 2018;19:634-9.
35. Pandya DJ, Manohar B, Malthur LK, Shankarapillai R. Comparative evaluation of two subgingival irrigating solutions in the management of periodontal disease: A clinicomicrobiological Study. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20:597-602.
36. Balejo RDP, Cortelli JR, Costa FQ, Cyrino RM, Aquino DR, Cogo\_Müller K, et al. Effects of clorhexidine proceudural rinse on bacteriemia in periodontal patients: a randomized controled trial. *J Appl Oral Sci.* 2017;25:586-95.
37. Arteagoitia I, Rodriguez AC, Ramos E. Dos clorhexidine reduce bacteriemia following tooth extraction? A systematic review and meta-analuysis. *Plos One.* 2018;13:e0195592. DOI:10.1371







## ANEXO I. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

### VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

NHC: [                      ]	Fecha Diagnóstico __ / __ / ____
Sexo H[ ] M[ ]	Fecha Nacimiento __ / __ / ____

### VARIABLE DIAGNÓSTICO

Diagnóstico: _____
Hemograma: _____

### VARIABLES TRATAMIENTO

Tratamiento 1: _____	Nº Ciclos: _____
Tratamiento 2: _____	Nº Ciclos: _____
Tratamiento 3: _____	Nº Ciclos: _____
Tratamiento 4: _____	Nº Ciclos: _____
Rt: sí [ ] no [ ] _____	Corticoterapia: sí [ ] no [ ]: _____

### SITUACIÓN ORAL BASAL

Periodontopatía basal: sí[ ] no[ ]
Índice OHI-S = _____ (IP + IC)
IP = _____ (Puntuación vestib+Puntuación buc/total)
IC = _____ (Puntuación vestib+Puntuación buc/total)

16	11	26	0	Sin Placa bacteriana presente
			1	Placa blanda presente que no cubre más de 1/3 de la superficie de la corona del diente.
46	31	36	2	La placa blanda cubre más de 1/3, pero no más de 2/3 de la superficie de la corona del diente
			3	La placa blanda cubre más de 2/3 de la superficie de la corona del diente

16	11	26	0	Sin cálculo presente
			1	Cálculo supragingival presente que no cubre más de 1/3 de la superficie de la corona del diente.
46	31	36	2	El cálculo supragingival cubre más de 1/3, pero no más de 2/3 de la superficie de la corona del diente, o hay acúmulos individuales alrededor de la porción cervical, o ambas situaciones
			3	El cálculo supragingival cubre más de 2/3 de la superficie de la corona del diente, o aparece una banda dura continua de tártaro supragingival alrededor de la porción supragingival.



**1<sup>ER</sup> SEGUIMIENTO**

**EPISODIO FEBRIL 1 (>38°C)**

Diarrea: sí[ ] no[ ]                      Signos catéter: sí[ ] no[ ]                      Neutrófilos: \_\_\_\_\_  
 IP=    IC=    OHI-S=  
 Mucositis: \_\_\_\_ (I: eritema; II: tolera sólidos; III: Tolera líquidos; IV: parenteral)  
 Tto Profilaxis CHX: \_\_\_\_\_

IP			IC		
16	21	26	16	21	26
46	31	36	46	31	36

**2º SEGUIMIENTO**

**EPISODIO FEBRIL 2 (>38°C)**

Diarrea: sí[ ] no[ ]                      Signos catéter: sí[ ] no[ ]                      Neutrófilos: \_\_\_\_\_  
 IP=    IC=    OHI-S=  
 Mucositis: \_\_\_\_ (I: eritema; II: tolera sólidos; III: Tolera líquidos; IV: parenteral)  
 Tto Profilaxis CHX: \_\_\_\_\_

IP			IC		
16	21	26	16	21	26
46	31	36	46	31	36

**3<sup>ER</sup> SEGUIMIENTO**

**EPISODIO FEBRIL 3 (>38°C)**

Diarrea: sí[ ] no[ ]                      Signos catéter: sí[ ] no[ ]                      Neutrófilos: \_\_\_\_\_  
 IP=    IC=    OHI-S=  
 Mucositis: \_\_\_\_ (I: eritema; II: tolera sólidos; III: Tolera líquidos; IV: parenteral)  
 Tto Profilaxis CHX: \_\_\_\_\_

IP			IC		
16	21	26	16	21	26
46	31	36	46	31	36



HOSPITAL UNIVERSITARIO  
RÍO HORTEGA

LA CAVIDAD ORAL COMO ORIGEN DE INFECCIONES EN PACIENTES CON  
CÁNCER HEMATOLÓGICO

---

## ANEXO II. PÓSTER



# LA CAVIDAD ORAL COMO ORIGEN DE INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER HEMATOLÓGICO

Enrique González Revuelta<sup>1</sup>; Dr. Luis Javier García Frade<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de sexto curso de Medicina. U. Valladolid

<sup>2</sup>Jefe de Servicio de Hematología del HURH. Valladolid.

## INTRODUCCIÓN



Las infecciones en los pacientes con cáncer hematológico son una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en estos individuos.



La cavidad oral es un importante reservorio de microorganismos. La ruptura de las barrera mucosa de la boca es frecuente en estos pacientes



El mal control de la formación de placa bacteriana en los tejidos orales favorece episodios de bacteriemia

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL



Describir la asociación entre el estado de la cavidad oral y los procesos infecciosos sin foco en pacientes inmunodeprimidos onco-hematológicos sometidos a terapia anticancerosa.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS



Describir la asociación entre las infecciones sin foco y la mucositis oral.



Describir la asociación entre las infecciones sin foco y la afectación periodontal.



Describir la asociación entre las infecciones sin foco y el grado de control de higiene oral.



Describir la asociación entre las infecciones sin foco y el empleo de clorhexidina diariamente.

## SUJETOS Y MÉTODO

### TIPO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio observacional longitudinal prospectivo

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Serán recogidos todos aquellos pacientes ingresados en la TAMO del HURH, entre Enero 2015 y Marzo 2019.

### VARIABLE DEPENDIENTE Y SEGUIMIENTO

Tener episodios de fiebre igual o mayor a 38°, sin ser identificado un foco extraoral.

Un único investigador realizó las revisiones orales. Cada paciente tuvo un seguimiento mínimo de 3 semanas.

### VARIABLES INDEPENDIENTES

- Sociodemográfico: sexo y edad.
- Enfermedad hematológica: Diagnóstico y tratamiento.
- Cavidad oral: índice de higiene oral, enfermedad periodontal presente, mucositis oral, uso de clorhexidina diario.

## RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DE LOS SUJETOS



Del total de ingresados en la TAMO en el periodo de estudio, 34 cumplieron criterios de inclusión y contaron con un periodo de revisión mínimo de 3 semanas, para participar en el análisis de datos.

### ANÁLISIS BIVARIANTE

El análisis bivariante en los contrastes propuestos demostró un resultado significativo con un nivel  $p < 0,05$  al cruzar la aparición de episodios de fiebre sin foco con el uso de clorhexidina. (Ver Gráfica 1) Sin embargo, no fue así para el resto de contrastes como el IHO o el diagnóstico (Ver Gráfica 2 y 3).

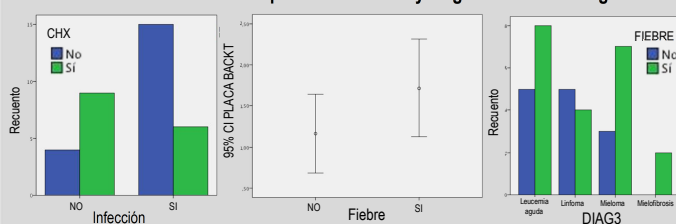
Tabla 1. Contingencias para las variables: Sufrir infección sin foco y Uso de clorhexidina.

	Valor	df	Sig. asint (bil)	S.E. (bil)	S.E. (uni)
Chi- C Pearson.	5,384a	1	,020		
C. Conti.	3,861	1	,049		
R. verosi.	5,487	1	,019		
P. E. Fisher				,034	,024
Asoc. L-L	5,226	1	,022		
N vál.	34				

Gráfica 1: Relación entre episodios de fiebre sin origen y el uso de clorhexidina.

Gráfica 2: Representación entre episodios de fiebre y el valor del IHO.

Gráfica 3: Relación entre episodios de fiebre y diagnóstico hematológico.



### ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tabla 2. Resultados de Regresión Logística Binaria para episodios de fiebre sin foco.

		Variables en la ecuación					95% C.I. EXP(B)		
		B	EE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 2ª	CHX	-1,80	,815	4,889	1	,027	0,165	0,024	0,749
	Constante	0,792	,675	1,376	1	,241	2,208		

a. Mediante método "Introducir por pasos". Las demás variables fueron excluidas en pasos anteriores

## CONCLUSIONES

- Los pacientes con patología onco-hematológica revisados sufren con una frecuencia elevada episodios de fiebre sin origen filiado.
- La cavidad oral es un nicho donde puede encontrarse el origen de bacteriemias causantes de infecciones en estos pacientes
- La clorhexidina podría contribuir a evitar los estados de bacteriemia con origen en la cavidad oral.
- Nuevas investigaciones serían necesarias para aclarar estas asociaciones entre variables.

