

# Estudio del estado bucodental del paciente trasplantado hepático

María Luisa Díaz Ortiz <sup>(1)</sup>, José María Micó Llorens <sup>(2)</sup>, Jordi Gargallo Albiol <sup>(3)</sup>, Carmen Baliellas Comellas <sup>(4)</sup>, Leonardo Berini Aytés <sup>(5)</sup>, Cosme Gay Escoda <sup>(6)</sup>

(1) Licenciada en Odontología. Residente del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(2) Licenciado en Odontología. Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(3) Licenciado en Odontología. Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(4) Médico Adjunto del Servicio de Aparato Digestivo – Unidad de Trasplante Hepático. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge

(5) Profesor Titular de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Profesor del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona

(6) Catedrático de Patología Quirúrgica Bucal y Maxilofacial. Director del Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona. Cirujano Maxilofacial del Centro Médico Teknon. Barcelona

Correspondencia:

Cosme Gay Escoda.

Centro Médico Teknon.

C/ Vilana 12.

08022 Barcelona.

E-mail: [cgay@bell.uib.es](mailto:cgay@bell.uib.es)

<http://www.gayescoda.com>

Recibido: 23-11-2003 Aceptado: 03-11-2004

Díaz-Ortiz ML, Micó-Llorens JM, Gargallo-Albiol J, Baliellas-Comeillas C, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Estudio del estado bucodental del paciente trasplantado hepático. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10:66-76

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

#### Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed

-EMBASE, Excerpta Medica

-Indice Médico Español

-IBECS

## RESUMEN

Desde que se realizó en España el primer trasplante hepático en el año 1984 los avances en la técnica quirúrgica y en los fármacos inmunosupresores empleados han producido un aumento en el número de pacientes trasplantados. El objetivo del presente estudio fue valorar el estado bucodental de los pacientes trasplantados hepáticos. Se realizó un estudio descriptivo transversal de una muestra de pacientes que habían sido sometidos a un trasplante hepático en el Hospital Príncipes de España de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (L'Hospitalet de Llobregat - Barcelona). Los datos recogidos fueron los de filiación, los de la historia médica general, los de la historia bucodental y los de la exploración intrabucal. En total fueron examinados 53 individuos, 28 hombres y 25 mujeres, con una edad media de 57,6 años. El tiempo medio del trasplante fue de 3 años y 9 meses. La causa más frecuente del trasplante hepático fue la cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (49,1%). Los inmunosupresores más utilizados fueron la ciclosporina y el tacrolimus. El índice CAOD de la muestra fue de 11,2. En cuanto a la patología periodontal, el 22% de los pacientes dentados presentaban agrandamiento gingival, la mitad de los dentados

tenían recesiones gingivales y el 34% presentaban algún tipo de movilidad dentaria. A la exploración de la mucosa bucal, la patología más prevalente fue la lengua fisurada (39,6%), la lengua saburral (28,3%) y la xerostomía (18,9%). La patología bucodental de estos pacientes está relacionada con el uso de fármacos inmunosupresores y de otros factores tales como la falta de medidas preventivas. Los datos de este estudio demuestran que sería necesario instaurar tratamientos preventivos en este grupo de población.

**Palabras clave:** *Trasplante hepático, inmunosupresión, ciclosporina, agrandamiento gingival, patología bucal.*

## INTRODUCCION

España es el primer país en el mundo en cuanto a trasplantes por número de habitantes (1). El avance en el conocimiento básico y tecnológico producido en la mitad del siglo pasado ha permitido un progresivo desarrollo en la capacidad para trasplantar órganos. Además, los adelantos en la terapia inmunosupresora han condicionado que la supervivencia de estos pacientes haya aumentado considerablemente en los últimos años (1-3). Los

programas de trasplante hepático comenzaron en España en el Hospital Príncipes de España de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (L Hospitalet de Llobregat - Barcelona) en el año 1984 y desde entonces ha habido un incremento gradual en el número de trasplantes. Según el Registro Español de Trasplante Hepático de la Organización Nacional de Trasplantes, se han realizado en nuestro país desde el año 1984 hasta el año 2000 un total de 6850 trasplantes hepáticos (4).

Las enfermedades susceptibles de tratamiento con trasplante hepático son múltiples, pero las indicaciones más frecuentes son las hepatopatías crónicas (cirrosis biliares y no biliares), el carcinoma hepatocelular y la insuficiencia hepática aguda grave (1). En España, la indicación más frecuente, según los datos de la Organización Nacional de Trasplantes, es la cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C, seguida de la cirrosis alcohólica (5).

Los pacientes trasplantados hepáticos requieren una serie de exámenes clínicos periódicos para el control de posibles complicaciones secundarias al uso de la medicación inmunosupresora, como por ejemplo la hipertensión arterial, la diabetes o el agrandamiento gingival. Uno de los aspectos principales para el éxito del trasplante es la prevención de las infecciones, ya que es importante tener en cuenta que se trata de pacientes inmunodeprimidos en los que cualquier microorganismo es capaz de originar un proceso que puede poner en riesgo la vida del paciente (5). Este estado de inmunosupresión afecta de una forma especial a la cavidad bucal, siendo una de las localizaciones preferentes de la patología infecciosa y neoplásica. Por ello, es de gran importancia la realización de exámenes bucales periódicos (6,7). En este aspecto, es fundamental que el odontólogo conozca las manifestaciones bucales más frecuentes de los pacientes sometidos a un trasplante, ya que ello le permitirá su correcto manejo y establecer una adecuada comunicación entre todos los profesionales que lo tratan (5,6,8).

El objetivo de este estudio fue valorar la salud bucodental y las necesidades de tratamiento odontológico de los pacientes que han sido sometidos a un trasplante hepático.

## MATERIAL Y METODO

Se realizó durante el año 2001 un estudio descriptivo transversal en una muestra de 53 pacientes que habían sido sometidos a un trasplante hepático, que acudieron a una revisión periódica al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Príncipes de España de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (L Hospitalet de Llobregat - Barcelona). Se utilizó como criterio de exclusión la no colaboración del paciente a participar en el estudio. Fue llevado a cabo por un único explorador en una de las consultas externas del Servicio de Aparato Digestivo de dicho hospital. Los datos de cada paciente se recogieron siguiendo un protocolo diseñado a tal efecto, en el cual se incluyeron los datos de filiación, de la historia médica general, de la historia bucodental y de la exploración intrabucal. En cuanto a los datos de filiación se registró el sexo y la edad. En el apartado de la historia médica general se incluyó: el tiempo transcurrido desde el trasplante, la patología causante de la hepatopatía y la medicación actual. Con respecto a la historia bucodental se anotó: si habían recibi-

do algún tipo de recomendaciones sobre el cuidado bucodental antes y/o después del trasplante hepático, y en caso afirmativo por parte de qué profesional, si seguían controles periódicos por su odontólogo, el tiempo transcurrido desde la última visita al odontólogo y si se les habían realizado tratamientos odontológicos tras el trasplante. En el caso afirmativo, también se registró el tipo de tratamiento y si habían tenido algún problema o complicación asociada. Además, se adjuntaron los hábitos de higiene bucal: frecuencia de cepillado, uso de colutorios y seda dental.

Todos los pacientes fueron explorados en una silla e iluminando la cavidad bucal con una lámpara de exploración. Los instrumentos utilizados fueron 2 espejos planos y una sonda de exploración por cada paciente, guantes y mascarilla. Se valoró el grado de higiene bucal empleando el índice simplificado de Green y Vermilion (9) modificado, pues solamente se tuvo en cuenta la extensión coronaria del cálculo supragingival. Se exploró la mucosa bucal para buscar posibles lesiones y su localización. Consideramos xerostomía cuando había sequedad manifiesta de la mucosa bucal. El estado dental se valoró analizando el índice CAOD. Para calcularlo, todos los restos radiculares y dientes con destrucción coronal fueron considerados como dientes careados (no se valoró la presencia o ausencias de los terceros molares). Para el diagnóstico de las caries se utilizó el espejo dental y la sonda de exploración. También se registraron la presencia de abrasiones dentarias y las prótesis dentarias. A nivel periodontal se observó si había agrandamiento gingival, recesiones gingivales y movilidads dentarias. Esta última se exploró mediante el mango de los dos espejos, considerando movilidad grado 1 cuando era de 0,2-1mm en sentido horizontal, grado 2 si era mayor de 1mm y grado 3 si había movilidad en sentido axial del diente. No se realizó sondaje periodontal.

También se adjuntaron los resultados de la última analítica que se le había realizado al paciente en la cual se incluía: un hemograma, un perfil hepático y pruebas de hemostasia (tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada). Además se solicitó una ortopantomografía a los pacientes que presentaban algún tipo de patología bucodental tras la exploración y aceptaban realizársela, donde se valoró la presencia de patología ósea en forma de radiotransparencias, radiopacidades y pérdida ósea. También se registró la patología dental corroborando los hallazgos obtenidos tras la exploración y se observó si existían inclusiones dentarias (en este caso sí que se tuvieron en cuenta los terceros molares).

La información sobre los antecedentes patológicos y el estado actual del paciente fue facilitada por el servicio médico que presta su atención sanitaria a estos pacientes. Tras la exploración, si el paciente presentaba alguna patología bucodental, se realizó un informe para remitirlo al servicio de odontología de su centro de atención primaria o a su odontólogo privado para recibir el tratamiento necesario y seguir los controles periódicos.

Se realizó una estadística descriptiva utilizando para su análisis las pruebas de *ji-cuadrado de Pearson* para las variables cualitativas y la *t de Student* para la comparación de medias cuantitativas mediante el programa SPSS 9.0 para Windows (licencia UB). Se consideró estadísticamente significativo cuando el valor *p* era menor de 0,05.

## RESULTADOS

Se estudiaron 53 pacientes, de los cuales 28 fueron hombres y 25 mujeres. El rango de edad osciló entre los 38 y los 71 años, con una edad media de 57,6 y una desviación estándar de 9,1 años (tabla 1). Todos los pacientes habían sido trasplantados en el Hospital Príncipes de España de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. El tiempo transcurrido desde el trasplante hepático osciló entre 2 meses y 10 años, siendo la media de 3 años y 9 meses (figura 1). A 6 pacientes (11,3%) se les había practicado un segundo trasplante hepático y a 4 pacientes (7,6%) también se les había realizado un trasplante renal. En la figura 2 representamos las causas del trasplante hepático, donde encontramos que la más frecuente había sido por cirrosis hepática inducida por el virus de la hepatitis C. Es importante destacar que el 60,4% de los pacientes habían sido infectados con el virus de la hepatitis C.

El tratamiento farmacológico que habitualmente tomaban estos pacientes mostraba una media de 3,4 medicamentos por persona y una desviación estándar de 1,6. En la tabla 2 se exponen los medicamentos consumidos por los pacientes estudiados. Se puede observar que todos los pacientes estaban medicados como mínimo con un inmunosupresor.

Respecto a las recomendaciones sobre el cuidado bucodental, el 52,8% de los pacientes refirieron haberlas recibido antes del trasplante hepático, de las cuales el 89,3% por parte del hospital donde se les realizó el trasplante, el 3,6% por un odontólogo privado y el 7,1% por ambos. Después del trasplante el 62% recibieron el mismo tipo de recomendaciones, el 93,9% por parte del hospital, el 3% por un odontólogo privado y el 3% por ambos. Solamente el 18,9% de los pacientes estudiados seguían controles periódicos por su odontólogo con una frecuencia media de 12,7 meses. En cuanto a la última visita al odontólogo, el 11,3% la habían hecho hacía menos de 6 meses y el 30,2% entre 6 y 12 meses (tabla 3). Registramos que sólo el 41,5% de los sujetos estudiados había recibido algún tipo de tratamiento odontológico después del trasplante. Al 50% de los pacientes tratados se les realizaron extracciones, al 40,9% tartrectomías, al 36,4% obturaciones, al 27,3% prótesis y al 27,3% otros tratamientos. Ninguno de ellos refirió haber presentado ningún tipo de problema o complicación en los tratamientos efectuados.

Respecto a los hábitos de higiene bucal, la figura 3 representa la frecuencia del cepillado dental. El 47,2% usaban colutorios generalmente de forma ocasional, siendo los más usados los compuestos por hexetidina (64%). Solamente un paciente refirió utilizar la seda dental.

A la exploración intrabucal el 40% de los estudiados presentaron una higiene bucal regular, el 34% deficiente y sólo el 25,5% correcta, según el índice simplificado de Green y Vermilion (9). El 5,7% de los pacientes eran desdentados totales, el 17% dentados totales y el 77,4% desdentados parciales. El índice CAOD fue de 11,2 y aunque fue mayor en los hombres respecto a las mujeres, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos ( $p=0,18$ ). Observamos que en estos pacientes son más frecuente los dientes ausentes que los careados u obturados (tabla 4). También registramos en la exploración intrabucal que el 32% de los dentados presentaban abrasiones cervicales, el

16% facetas de desgaste incisales y el 10% generalizadas. En cuanto al uso de prótesis, todos los desdentados totales eran portadores de prótesis mientras que el 54,6% de los dentados también utilizaban algún tipo de ellas.

A la exploración de la mucosa bucal, la patología más prevalente estaba localizada a nivel lingual, siendo las más frecuentes la lengua fisurada (39,6%) y la lengua saburral (28,3%). La tabla 5 muestra la prevalencia de la patología de la mucosa bucal, donde en el apartado de "otras" se incluyeron las lesiones menos prevalentes como úlceras, queilitis angulares, diapneusias, hiperplasias palatinas, angiomas y lenguas geográficas entre otras.

En cuanto a la patología periodontal, 11 de los pacientes dentados (22%) presentaban agrandamiento gingival, que en el 54,6% de los casos era localizado y en el 45,5% generalizado. En relación al tipo de inmunosupresor, la mayor prevalencia de agrandamiento gingival se encontraba en los pacientes tratados con ciclosporina y tacrolimus, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto al tipo de inmunosupresor ( $p=0,881$ ). Por el contrario, sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto al grado de higiene bucal ( $p=0,026$ ). El 63,6% de los pacientes con agrandamiento gingival presentaban una higiene bucal deficiente, el 36,4% regular y en ninguno de ellos era buena. Además el 90,9% de estos pacientes no seguía controles periódicos por su odontólogo.

La mitad de los dentados presentaban recesiones gingivales y el 34% tenía algún tipo de movilidad dentaria, el 47,1% tipo III, el 29,4% tipo II y el 23,5% tipo I.

Se solicitaron 30 ortopantomografías de las cuales sólo recibimos 16. En ellas registramos pérdida ósea de la cresta alveolar en 14 pacientes, que en todos los casos fue horizontal, en el 71,4% generalizada y en el 28,6% localizada. En 4 pacientes se observaron imágenes radiotransparentes a nivel periapical; además se vieron radiográficamente 5 inclusiones dentarias en 3 pacientes (4 terceros molares y 1 canino).

Respecto a los datos de la analítica destacamos que el 71,7% de los pacientes presentaba valores elevados de las transaminasas aspartato aminotransferasa (AST) ( $>0,05-0,5 \mu\text{kat/l}$ ), el 51% tenían menos de 150.000/ml plaquetas y el 8,3% presentaban un tiempo de protrombina mayor a 15 segundos.

	Edad/Age	nº individuos / nº patients	% individuos / % patients
Hombres/ Males	56,1 ± 9,6	28	52,8
Mujeres/ Females	59,4 ± 8,3	25	47,2
Total	57,6 ± 9,1	53	100

**Tabla 1.** Distribución de la población estudiada por el sexo y la edad.  
*Table 1.* Distribution of the study population by sex and age.

	nº individuos/ nº patients	% individuos % patients
Inmunosupresores: <i>Immunosuppressors:</i>	53	100
- Ciclosporina <i>- Cyclosporine</i>	26	49,1
- Tacrolimus	26	49,1
- Micofenolato <i>- Mycophenolate</i>	10	18,9
- Azatioprina <i>- Azathioprine</i>	8	15,1
- Corticoides <i>- Corticoids</i>	4	7,6
Antihipertensivos <i>Antihypertensive agents</i>	20	37,7
Complejos vitamínicos, calcio y/o antianémicos <i>Vitamin complexes, calcium and/or antianemic medication</i>	15	28,3
Preparados de ácido biliar <i>Bile acid formulations</i>	13	24,5
Antiúlceras péptica <i>Drugs for peptic ulcer</i>	7	13,2
Antivirales <i>Antiviral agents</i>	6	11,3
Ansiolíticos <i>Anxiolytic medication</i>	6	11,3
Interferón	5	9,4
Analgésicos <i>Analgesics</i>	5	9,4
Anticoagulantes <i>Anticoagulants</i>	4	7,6
Agentes reductores de lípidos <i>Lipid lowering drugs</i>	2	3,8
Antigotosos <i>Antigout drugs</i>	2	3,8
Insulina <i>Insulin</i>	2	3,8
Antiarrítmicos <i>Antiarrhythmic medication</i>	1	1,9

**Tabla 2.** Consumo de fármacos.  
**Table 2.** Liver transplant patient medication.

Tiempo última visita (años) <i>Time of last visit (years)</i>	n individuos n patients	% individuos % patients
0-1	22	41,5
1-2	7	13,2
2-3	3	5,7
3-4	7	13,2
4-5	2	3,8
5-10	6	11,3
10-20	1	1,9
> 20	2	3,8
Nunca/Never	2	3,8
No lo recuerdan/Fail to remember	1	1,9
Total	53	100

**Tabla 3.** Distribución de la población estudiada respecto al tiempo transcurrido desde la última visita al odontólogo.  
**Table 3.** Distribution of the study population according to the time elapsed from the last dental visit.

	C*	A†	O‡	CAOD§
Hombres <i>Males</i>	70	258	30	12,8
Mujeres <i>Females</i>	31	181	22	9,4
Total	101	439	52	11,2

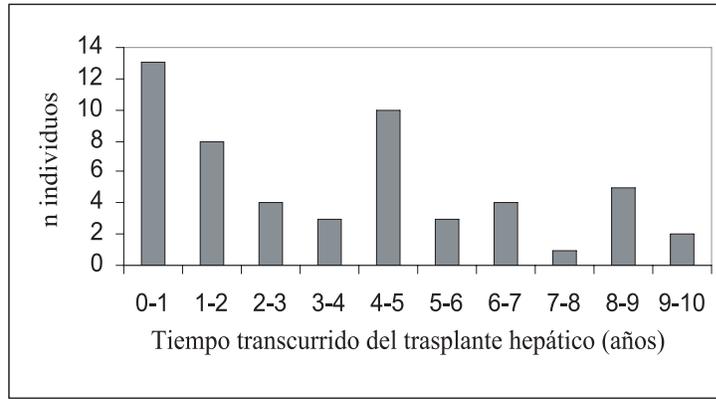
**Tabla 4.** Índice CAOD.  
**Table 4.** CAOD (caried, absent, obturated teeth) index findings.  
\* Suma de dientes permanentes cariados.  
† Suma de dientes permanentes ausentes.  
‡ Suma de dientes permanentes obturados.  
§ Suma de dientes permanentes cariados (C) + ausentes (A) + obturados (O) dividido entre el número de individuos.  
\* Sum of caried permanent teeth  
† Sum of missing permanent teeth  
‡ Sum of filled permanent teeth  
§ Sum of caried (C) + absent (A) + obturated permanent teeth (O) divided by the number of patients

	nº individuos nº patients	% individuos % patients
Lengua fisurada <i>Fissured tongue</i>	21	39,6
Lengua saburral <i>Saburral tongue</i>	15	28,3
Agrandamiento gingival <i>Gingival overgrowth</i>	11	20,8
Xerostomía	10	18,9
Épulis	6	11,3
Leucoplasia <i>Leukoplakia</i>	3	5,7
Palatitis por prótesis <i>Denture palatitis</i>	3	5,7
Lengua depapilada <i>Depapillated tongue</i>	3	5,7
Aftas <i>Aphthae</i>	2	3,8
Lengua vellosa <i>Hairy tongue</i>	2	3,8
Herpes labial <i>Lip herpes</i>	2	3,8
Otras <i>Others</i>	10	-

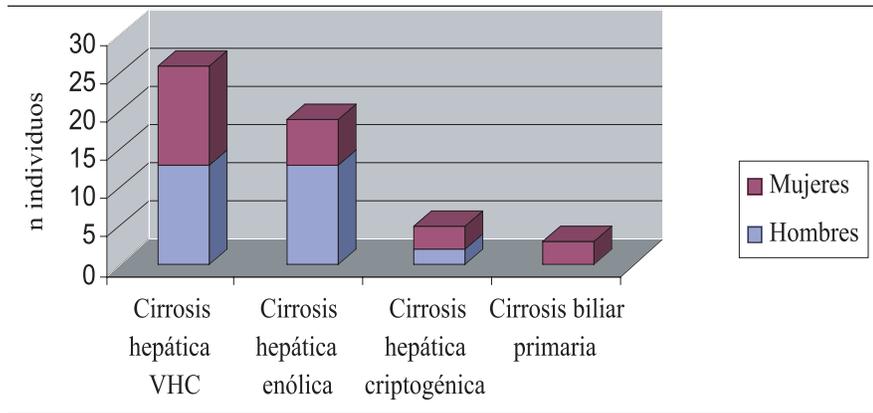
**Tabla 5.** Prevalencia de la patología de la mucosa bucal.  
**Table 5.** Prevalence of the oral mucosal pathology.

**DISCUSION**

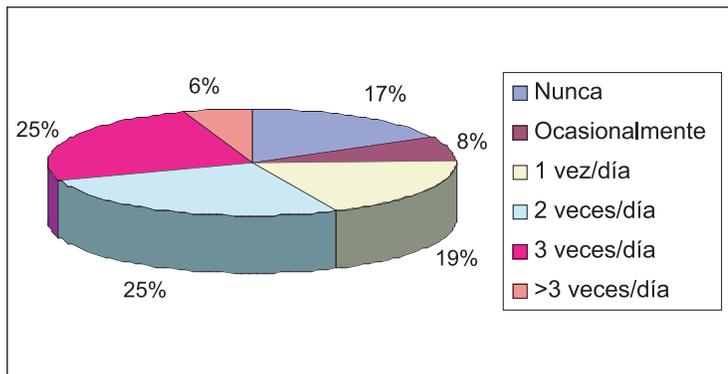
El requerimiento de una terapia inmunosupresora permanente somete al paciente a un riesgo elevado de infecciones que constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente sometido a un trasplante hepático, principalmente durante el primer año postrasplante. Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, las ocasionadas por el citomegalovirus y las fúngicas (10,11). En la cavidad bucal las infecciones suelen ser recurrentes y estar asociadas a una mala higiene bucal (12,13), destacando por su frecuencia las infecciones micóticas por



**Fig. 1.** Distribución de la población según el tiempo transcurrido del trasplante hepático.  
*Distribution of the study population according to the time elapsed from liver transplantation.*



**Fig. 2.** Causa del trasplante hepático.  
*Indications for liver transplantation.*



**Fig. 3.** Frecuencia del cepillado dental.  
*Frequency of tooth brushing.*

*Candida albicans* y las infecciones víricas producidas por el herpes virus en forma de infecciones herpéticas recurrentes (6,13,14). En nuestro estudio, según la clasificación de Homstrup y Axell (15) no hallamos ningún caso de candidiasis en forma aguda o crónica, pero sí candidiasis asociadas con otras lesiones. Registramos un caso de queilitis angular y dos de palatitis por prótesis; en ambas entidades suelen existir además de la candidiasis otras causas.

El resultado del estudio mostró que la patología más prevalente de la mucosa bucal estaba localizada a nivel lingual, siendo la entidad más frecuente la lengua fisurada. También hallamos una alta prevalencia de lenguas saburrales, lenguas depapiladas, lenguas vellosas y lenguas geográficas. Se debe tener en cuenta que aunque en general dichas patologías son asintomáticas en ocasiones también pueden estar sobreinfectadas por cándidas (16,17). Nosotros no realizamos ninguna prueba complementaria, por ejemplo una citología exfoliativa o un cultivo para determinar la presencia del microorganismo en estas lesiones.

En estas patologías linguales se han visto implicados

diferentes factores etiológicos, como la administración de determinados medicamentos, por ejemplo los corticoides, el uso de colutorios, la mala higiene bucal, así como el tabaco y el alcohol. Otros factores como las modificaciones del pH del medio bucal, la xerostomía y las deficiencias de vitaminas A y C, y/o calcio o algún tipo de anemia también se han relacionado con estas patologías (17-19). En nuestro estudio, el 28,3% de los sujetos estudiados recibían algún suplemento vitamínico o estaban en tratamiento para resolver una anemia. Y hallamos que el 18,9% de los estudiados presentaban sequedad de la mucosa bucal que puede estar asociada a la administración de ciertos fármacos como los antihipertensivos. Además, a dos de los sujetos estudiados se les había diagnosticado un síndrome de Sjögren.

Existen también otros efectos secundarios frecuentes derivados del tratamiento farmacológico que reciben estos pacientes, como es el caso del agrandamiento gingival. Éste puede estar provocado por diferentes fármacos como la ciclosporina o los antagonistas del calcio (20,21). Dichos fármacos son estructuralmente diferentes, pero tienen en común la acción de inhibir la recaptación celular del calcio, mecanismo que se considera implicado en la patogenia del agrandamiento gingival (18). Además de la elevada concentración plasmática de ciclosporina, se han descrito otros factores relacionados como la presencia de placa bacteriana, la inflamación gingival crónica y la higiene buca (16,18,21-24). La prevalencia de agrandamiento gingival por ciclosporina varía según diferentes estudios oscilando entre el 10 y el 70% de los pacientes; en nuestro estudio fue del 54,6%.

El uso de medicación inmunosupresora también se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar tumores malignos (2,3,11). En España, en un estudio realizado por el Grupo Español de Trasplante Hepático, se encontró una incidencia de 3,8% de tumores malignos en los receptores de trasplante hepático. A pesar que en estos pacientes el riesgo de cáncer bucal está aumentado no observamos en nuestro estudio, al igual que Somacarrena y cols. (14), ningún caso de proceso tumoral, pero sí registramos 3 casos de leucoplasias. En estos pacientes es importante el diagnóstico precoz del cáncer bucal e instaurar medidas de prevención, eliminando factores de riesgo como el tabaco y el alcohol (25,26). Especial atención se debe tener con los trasplantados hepáticos por cirrosis enólica, ya que también es frecuente en estos sujetos el hábito tabáquico (27).

Respecto a las recomendaciones pretrasplante, es importante evaluar el estado bucodental y detectar, siempre que sea posible, si presenta patología que debe tratarse previamente a la intervención quirúrgica. Hay que informar a los pacientes de la necesidad de mantener una correcta higiene bucodental y advertir sobre los riesgos y problemas que pueden surgir tras el trasplante hepático a nivel bucal (3,13,24,28,29). Barbero y cols. (7) estudiaron el estado bucodental de 80 pacientes a los que se les estaba preparando para recibir un trasplante hepático. Observaron que el 85% de los pacientes presentaba una higiene bucal deficiente, el 45% tenía una enfermedad periodontal avanzada y el 12% una gingivitis crónica. Además, el 67% de los sujetos estudiados presentaban caries y el 20% lesiones periapicales. Comparando los resultados con los de nuestro estudio, registramos un menor

número de pacientes con mala higiene bucal, así como con caries y/o enfermedad periodontal avanzada.

A pesar de que a todos los pacientes trasplantados hepáticos en el Hospital Príncipes de España de la Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge se les dan recomendaciones sobre el cuidado bucal previo y posterior a la intervención por parte del personal médico e incluso se les entrega un manual y un vídeo, no todos refirieron haberlas recibido (30). Creemos que las instrucciones de higiene bucal, las recomendaciones y la motivación sobre el cuidado bucodental de estos pacientes deberían ser realizadas por personal especializado y preferentemente de forma periódica a fin de poder efectuar un seguimiento del caso. Es posible que si este tipo de recomendaciones se dan de una forma puntual antes y/o después del trasplante, no sean suficiente para motivar al paciente, y sea la causa del elevado número de pacientes que refirieron no haberlas recibido.

Debido a que en estos pacientes existe un mayor riesgo de presentar lesiones bucodentales debido al estado de inmunosupresión, la exploración de la cavidad bucal debería formar parte del seguimiento multidisciplinario al que se somete un paciente que ha recibido un órgano trasplantado (31). King y cols. (31) hallaron en un estudio realizado en 159 pacientes trasplantados renales que solamente el 57,9% seguía controles periódicos por su odontólogo. En nuestro estudio la prevalencia fue menor pues sólo lo llevaban a cabo el 18,9%, lo cual indica la necesidad de implantar mejoras en este sentido.

Tras el trasplante hepático pueden aparecer una serie de complicaciones, como son la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia (3,5). Estas alteraciones, mantenidas de forma crónica, pueden provocar importantes problemas sistémicos tales como la enfermedad cardiovascular. Por ello, es frecuente que el paciente precise tratamiento dietético y/o farmacológico, siendo los fármacos más utilizados los antihipertensivos, tal y como se refleja en nuestro estudio, pues el 37,7% de los pacientes tomaban este tipo de medicación (2). Especial atención debemos tener con los fármacos antagonistas del calcio, sobre todo respecto al nifedipino ya que se ha observado que uno de los efectos secundarios es el agrandamiento gingival (32). Se ha estimado que la prevalencia de agrandamiento gingival en pacientes que toman nifedipino es del 15-20% (21,33). En nuestro estudio el 42,9% de los pacientes tratados con este tipo de medicación presentaron agrandamiento gingival. Además la incidencia y severidad del agrandamiento gingival es mayor cuando el paciente aparte de tomar ciclosporina está medicado con antagonistas del calcio (21,34).

Respecto al alto valor del índice CAOD encontrado en los pacientes de nuestro estudio, es debido fundamentalmente al elevado número de dientes ausentes. El valor O (obturados) es muy bajo, lo que indica que pocos dientes han recibido tratamiento restaurador, o si lo han hecho ya no están en boca. En este aspecto se debe tener en cuenta el costo de los tratamientos odontológicos y las limitaciones de su cobertura por parte de la sanidad pública.

El tratamiento de la patología bucodental de estos pacientes suele ser fundamentalmente paliativo y local. Es importante combatir la xerostomía, las infecciones y mejorar las condi-

ciones higiénicas de los dientes y de las prótesis. Además, es recomendable el uso local de clorhexidina y flúor, así como la eliminación del tabaco y del alcohol y realizar cambios en los hábitos dietéticos (17,20,28). Aparte se ha observado que la sustitución de la ciclosporina por otro inmunosupresor, por ejemplo el tacrolimus, ha permitido reducir el agrandamiento gingival (35). Thorp y cols. (35) consiguieron una reducción media del índice de hiperplasia gingival de 24 a 6 a los cuatro meses de la sustitución de la ciclosporina por el tacrolimus, en 16 pacientes trasplantados renales. En cuanto a los pacientes a los que no se les puede suprimir la ciclosporina, el tratamiento se basará en la prevención y en la eliminación de los factores predisponentes, como la acumulación de la placa bacteriana (36). La eliminación de la placa y el cálculo supra y subgingival, junto con una rigurosa higiene bucal por parte del paciente y la utilización de enjuagues con clorhexidina, reduce el componente inflamatorio del agrandamiento gingival y puede ser suficiente para controlar los casos leves y moderados (16,18,24).

A partir de los resultados del estudio podemos resaltar que en estos sujetos hay una serie de necesidades que deberían resolverse: en primer lugar habría que instruir a los pacientes y a todo el equipo médico sobre la importancia de la higiene bucal y del cuidado bucodental; en segundo lugar, se tendría que educar a los odontólogos sobre el manejo de estos pacientes y establecer una comunicación entre todos los profesionales que los tratan; y por último, conseguir que el coste no impida recibir el tratamiento odontológico necesario en los pacientes con limitaciones económicas (31).

## Dental health In liver transplant patients

DÍAZ-ORTIZ ML, MICÓ-LLORENS JM, GARGALLO-ALBIOL J, BALLELLAS-COMELLAS C, BERINI-AYTÉS L, GAY-ESCODA C. DENTAL HEALTH IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS. MED ORAL PATOL ORAL CIR BUCAL 2005;10:66-76.

### SUMMARY

Since the first liver transplantation in Spain was carried out in 1984, advances in surgical technique and immunosuppressive drugs have facilitated an increase in the number of transplants performed. The present study evaluates buccodental health in liver transplant patients. A cross-sectional descriptive study was made of a sample of patients subjected to liver transplantation in Príncipes de España Hospital (Bellvitge University Health Care Complex, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona - Spain). Information was collected relating to demographic characteristics, general clinical history, buccodental history and intraoral exploratory findings. A total of 53 individuals were evaluated (28 males and 25 females, with a mean age of 57.6 years). The mean time elapsed from transplantation was 3 years and 9 months. The most frequent indication for liver transplantation was liver cirrhosis due to hepatitis C virus (HCV) infection (49.1% of the

global series). The most widely used immunosuppressors were cyclosporine and tacrolimus. The CAOD index of the series was 11.2. In relation to periodontal disease, 22% of the dentate patients showed gingival overgrowth, while half of those with teeth had gingival recessions, and 34% presented some type of dental mobility. The examination of the oral mucosa showed fissured tongue to be the most common disorder (39.6%), followed by saburral tongue (28.3%) and xerostomia (18.9%). Buccodental pathology in these patients is related to the use of immunosuppressor medication and other factors such as a lack of preventive measures. The findings of the present study point to the need for preventive treatments in this population group.

**Key words:** Liver transplantation, immunosuppression, cyclosporine, gingival overgrowth, oral pathology.

### INTRODUCTION

Spain is the first country in the world in terms of the number of transplants performed per inhabitant 1. Advances in basic and technological knowledge in the mid-twentieth century led to progressive improvement in organ transplantation techniques. Moreover, advances in immunosuppressive therapies have considerably extended patient survival in recent years (1-3). Liver transplantation programs were first introduced in Spain in Príncipes de España Hospital (Bellvitge University Health Care Complex, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona - Spain) in 1984, and since then there has been a gradual increase in the number of operations carried out. According to the Spanish Liver Transplant Registry of the National Transplant Organization (*Registro Español de Trasplantes Hepáticos; Organización Nacional de Trasplantes*), in the period 1984-2000 a total of 6850 liver transplants have been carried out in this country (4).

Liver transplantation is a treatment option in many different disease conditions, though the most common indications are chronic liver disorders (biliary and non-biliary cirrhosis), hepatocellular carcinoma and severe acute hepatic failure (1). In Spain, the most frequent indication according to the National Transplant Organization is cirrhosis secondary to hepatitis C virus (HCV) infection, followed by alcoholic cirrhosis (5).

Liver transplant patients require periodic clinical follow-up to control the possible complications of immunosuppressive therapy, such as for example arterial hypertension, diabetes or gingival overgrowth. The prevention of infection is one of the factors decisive to transplantation success. In effect, these patients present immune depression, and at any time microorganisms may induce a potentially life-threatening infectious process (5). Such immune suppression is particularly manifest in the oral cavity, which constitutes one of the most common locations of infectious and neoplastic pathology. It is therefore essential to perform regular oral examinations of these patients (6,7). In this sense, it is very important for the dental professional to know the most frequent oral manifestations of transplant patients, in order to ensure correct management, with adequate communication among all the health care professionals that intervene in the care of such patients (5,6,8).

The present study examines the buccodental health and dental treatment needs of patients who have undergone liver transplantation.

## MATERIAL AND METHODS

A cross-sectional descriptive study was conducted in 2001, comprising 53 liver transplant patients reporting for periodic follow-up in the Service of Digestive Medicine of Príncipes de España Hospital (Bellvitge University Health Care Complex, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona - Spain). The exclusion criterion was patient refusal to participate in the study. The evaluations were carried out by a single investigator in one of the outpatient offices of the Service of Digestive Medicine.

The patient data were collected based on a protocol designed to the effect, including demographic particularities (sex and age), general clinical history (time elapsed from transplantation, type of underlying liver disease, and current medication), buccodental history and intraoral exploratory findings. An evaluation was made of whether or not the patient had received recommendations relating to buccodental care before and/or after liver transplantation (and from what health care professional). The existence of regular dental controls was also documented, along with the time elapsed from the last dental revision, and the possible dental treatments provided after transplantation. In the event dental care had been provided, the type of treatment was recorded, along with the possible associated complications or problems. In addition, oral hygiene habits were registered, including the frequency of tooth brushing and the use of mouthrinses and dental floss.

All patients were examined in a chair, with the oral cavity illuminated by an exploratory lamp. The instruments used were two dental mirrors and an exploratory probe per patient, with gloves and a face mask. Oral hygiene was evaluated using the simplified Green and Vermilion index (9), with modifications, since only the coronal extension of supragingival tartar was taken into account. The oral mucosa was explored to identify possible lesions and their location. Xerostomia was defined by manifest dryness of the oral mucosa. The dental conditions were assessed based on the CAOD index. To calculate the latter, all root remains and teeth presenting coronal destruction were regarded as caried teeth (the presence or absence of third molars was not assessed). The diagnosis of caries was based on the use of a dental mirror and exploratory probe. The presence of tooth abrasions and dentures (prostheses) was also taken into account. At periodontal level, the possible presence of gingival overgrowth was recorded, along with the existence of gingival recessions and tooth mobility. The latter was evaluated using the two dental mirror shafts: grade I mobility was defined as 0.2-1 mm horizontal mobility; grade II as over 1 mm; and grade III as axial mobility. No periodontal probing was carried out.

The results of the latest laboratory tests were also recorded, including complete blood count, liver function parameters, and coagulation (prothrombin time and activated partial thromboplastin time (aPTT)). An orthopantomographic study was also requested in the case of patients with some type of buccodental pathology identified at exploration (after obtaining consent), with the evaluation of bone disorders in the form of radiotransparencies, opacities and bone loss. Dental pathology was documented, with assessment of possible impacted teeth (including third molars in this case).

The information regarding disease antecedents and current status was supplied by the medical service caring for the patients. Following exploration, and if the patients presented buccodental disease, a report was prepared for submission to the dental care unit of the supervising primary care center or private dental professional, to facilitate required treatment and periodic controls.

A descriptive statistical study was made, with application of the *chi-square* and *Student t-tests* for the comparison of qualitative and quantitative variables, respectively. The SPSS version 9.0 statistical package for Microsoft Windows (University of Barcelona license) was used throughout. Statistical significance was accepted for  $p < 0.05$ .

## RESULTS

A total of 53 patients were studied (28 males and 25 females, with a mean age of 57.6 years (standard deviation, SD = 9.1); range 38-71 years)(table 1). All patients were subjected to liver transplantation in Príncipes de España Hospital (Bellvitge University Health Care Complex, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona - Spain). The time elapsed from transplantation ranged from two months to 10 years, with an average of 3 years and 9 months (figure 1). Six patients (11.3%) had received a second liver transplant, while four (7.6%) also received a kidney transplant. figure 2 reflects the indications for liver transplantation. The most common indication was liver cirrhosis secondary to hepatitis C virus (HCV) infection. Of note is the fact that 60.4% of the patients had been infected with HCV.

The patients received an average of 3.4 drugs per individual (SD = 1.6). table 2 shows the drugs prescribed. All medicated patients were administered at least one immunosuppressor.

As to the buccodental health recommendations, 52.8% of the patients claimed to have received such instructions before the transplant (89.3% from the hospital where the operation was performed, 3.6% from a private dentist, and 7.1% from both). Following transplantation, 62% received the same type of recommendations (93.9% from the hospital where the operation was performed, 3% from a private dentist, and 3% from both). Only 18.9% of the patients studied underwent periodic controls by a dentist, with a mean frequency of one visit every 12.7 months. On the other hand, 11.3% of the patients reported their last dental visit to have been less than 6 months previously, while in 30.2% of cases the latest visit was between 6 and 12 months previously (table 3). Only 41.5% of the study subjects had received some kind of dental treatment before liver transplantation. Such treatment comprised extractions in 50%, tartar removal in 40.9%, fillings in 36.4%, dentures in 27.3%, and other treatment modalities in 27.3%. None of these patients reported any type of problem or complication as a result of the treatments provided.

Regarding oral hygiene, figure 3 shows the frequency of tooth brushing. Almost half of the patients (47.2%) used mouthrinses, generally on an occasional basis, and particularly in the form of hexetidine (64%). Only one patient claimed to use dental floss.

At intrabuccal exploration, 40% of the patients studied showed

regular oral hygiene, while the latter proved deficient in 34% and correct in only 25.5%, according to the simplified index of Green and Vermilion (9). In turn, 5.7% were totally edentulous, 17% had all their teeth, and the majority (77.4%) were partially edentulous. The CAOD index was 11.2 on average, and although the figure was greater in males than in women, no statistically significant differences were observed between sexes ( $p=0.18$ ). In these patients, missing teeth were more common than caried or filled teeth (table 4). On the other hand, 32% of the dentate patients had cervical abrasions, while 16% presented incisal facet wear, and 10% generalized dental wear. All totally edentulous patients and 54.6% of the partially edentulous subjects used dentures of some kind.

Examination of the oral mucosa showed pathology to affect mainly the tongue – particularly fissured tongue (39.6%) and saburral tongue (28.3%). Table 5 shows the prevalence of oral mucosal disorders. The category “Others” comprises less frequent lesions such as ulcers, angle cheilitis, diapneusia, palatal hyperplasia, angiomas and geographic tongue, among others. As regards periodontal disease, 11 of the dentate patients (22%) had gingival overgrowth – localized in 54.6% and generalized in 45.5%. In relation to the type of immunosuppressor prescribed, the greatest prevalence of gingival overgrowth corresponded to those subjects administered cyclosporine and tacrolimus – though no statistically significant differences were observed with respect to the type of immunosuppressor involved ( $p=0.881$ ). In contrast, significant differences were recorded in terms of the degree of oral hygiene ( $p=0.026$ ). In effect, 63.6% of the patients with gingival overgrowth presented defective oral hygiene, while in 36.4% of cases hygiene was regular. None of the patients presented correct oral hygiene. Moreover, 90.9% of these patients were not subjected to regular dental follow-up. One half of the dentate patients showed gingival recessions, and 34% had some kind of tooth mobility: grade III in 47.1% of cases, grade II in 29.4%, and grade I in 23.5%.

Thirty orthopantomographic studies were requested, of which only 16 were received. Alveolar crest bone loss was observed in 14 patients (horizontal in all cases), with generalized and localized involvement in 71.4% and 28.6%, respectively. Four patients presented periapical radiotransparencies; in addition, 5 impacted teeth in three patients were identified (4 third molars and one canine).

As to the laboratory test findings, 71.7% of the patients showed aspartate aminotransferase transaminase (AST) elevations ( $>0.05-0.5 \mu\text{kat/l}$ ), 51% had fewer than 150,000 platelets/ml, and 8.3% presented a prothrombin time of over 15 seconds.

## DISCUSSION

The need for permanent immunosuppressive therapy exposes liver transplant patients to a high risk of infections – the latter constituting the first cause of morbidity and mortality in such individuals, fundamentally in the first year after transplantation. The most frequent infections are of a bacterial nature, together with cytomegalovirus (CMV) infection and fungal processes (10,11). In the oral cavity infections tend to be recurrent and are associated to poor oral hygiene (12,13). In terms of fre-

quency, special mention is required of mycotic disease caused by *Candida albicans*, and viral processes due to herpes virus in the form of recurrent herpetic infections (6,13,14). In the present study, and based on the classification of Homstrup and Axell (15), we observed no case of acute or chronic candidiasis, though candidiasis was diagnosed in association to other lesions. There was one case of angle cheilitis and two cases of palatal inflammation caused by dentures. Both of these conditions are usually characterized by the presence of other causes in addition to candidiasis.

The results obtained showed the tongue to be the most frequent location of oral mucosal disease – particularly in the form of fissured tongue. There was also a high prevalence of saburral tongue, depapillated tongue, hairy tongue and geographic tongue. It should be taken into account that while these disorders are generally asymptomatic, they sometimes may also present *Candida* overinfection (16,17). We performed no complementary studies such as exfoliative cytology or cultures to determine the presence of the microorganism in these lesions.

Different etiological factors have been implicated in these tongue lesions, including drug administration (e.g., corticoids), the use of mouthrinses, poor oral hygiene, smoking and alcohol. Other factors such as oral environmental pH variations, xerostomia, vitamin A and C and/or calcium deficiencies, or some type of anemia have also been implicated (17-19). In the present study, 28.3% of the patients were receiving some vitamin supplements or were undergoing treatment for anemia. In addition, 18.9% presented oral mucosal dryness that could be related to the use of certain drug substances such as antihypertensive agents. Moreover, two of our patients were diagnosed with Sjögren syndrome.

There are also other frequent side effects of the pharmacological treatment prescribed in liver transplant patients, such as for example gingival overgrowth. The latter can be caused by different substances such as cyclosporine and calcium antagonists (20,21). While these drugs are structurally distinct, they share the same mechanism of action involving the inhibition of cellular calcium reuptake – this mechanism being implicated in the pathogenesis of gingival overgrowth (18). In addition to the high plasma concentrations of cyclosporine, other related factors have been described – such as the presence of bacterial plaque, chronic gingival inflammation and oral hygiene (6,18,21-24). The prevalence of gingival overgrowth due to cyclosporine varies from 10-70%, according to the source in the literature (18). In the present study the prevalence was 54.6%.

Immunosuppressive medication has also been associated to an increased risk of malignancy (2,3,11). In Spain, in a study conducted by the Spanish Liver Transplant Group, a 3.8% incidence of malignant tumors was recorded in liver transplant patients. Despite the fact that the risk of oral cancer is increased in these patients, no such increment was noted in our series. This coincides with the observations of Somacarrena et al. (14), who reported no tumor processes. We did record three cases of leukoplakia, however. In these patients it is important to establish an early diagnosis of oral cancer, with the introduction of adequate preventive measures – eliminating risk factors such as smoking

and alcohol (25,26). Special attention should also focus on patients subjected to liver transplantation due to alcohol cirrhosis, since smoking is also common in such individuals (27).

Regarding pre-transplantation recommendations, it is important to evaluate the buccodental condition of the patient and detect the presence of disorders requiring treatment before liver transplantation is carried out. The patients are to be instructed on the need to observe adequate oral hygiene, with warning as to the oral risks and problems that may appear after transplantation (3,13,24,28,29). Barbero et al. (7) examined the buccodental health of 80 patients being prepared for liver transplantation. They found 85% of the patients to have deficient oral hygiene, while 45% presented advanced periodontal disease, and 12% had chronic gingivitis. In addition, 67% of the individuals studied suffered caries, and 20% had periapical lesions. On contrasting these results with our own findings, we recorded fewer patients with poor oral hygiene, caries and/or advanced periodontal disease.

Although all liver transplant patients in Príncipes de España Hospital (Bellvitge University Health Care Complex, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) - Spain) receive recommendations from the medical personnel on oral care before and after transplantation, and even receive a manual and video, not all patients report having received such instructions or materials (30). We consider that instructions on oral hygiene, with recommendations and motivation for buccodental care, should be provided by specialized personnel, and preferably on a periodic basis to ensure adequate follow-up of each case. If such recommendations are provided on a point basis before and/or after transplantation, they may not be sufficient to adequately motivate the patient – thereby contributing to explain the important proportion of subjects who claimed to have received no such instructions.

Since these patients are at an increased risk of developing buccodental lesions because of the immune suppression therapy involved, exploration of the oral cavity should form part of the multidisciplinary follow-up protocol of liver transplant patients (31). King et al. (31), in a study of 159 kidney transplant patients, observed that only 57.9% underwent periodic controls by a dental professional. In our study the prevalence was even lower (only 18.9%) – thus pointing to the need for improvements in this field.

A series of complications may develop after liver transplantation, including diabetes, obesity, arterial hypertension and hyperlipidemia (3,5). These alterations, when chronic, can in turn lead to systemic problems such as cardiovascular disease. Such patients therefore often require dietary and/or pharmacological treatment – the most widely used drugs being antihypertensive agents. This coincides with our own observations, since 37.7% of the patients were receiving this type of medication (2). Special caution is required when administering calcium antagonists (particularly nifedipine), since gingival overgrowth is one of their documented side effects (32). The prevalence of gingival overgrowth in patients receiving nifedipine is estimated to be 15-20% (21,33). In our study 42.9% of the patients administered this type of medication showed gingival overgrowth. In addition, the incidence and severity of gingival overgrowth in-

creases when some calcium antagonist is prescribed in addition to cyclosporine (21,34).

The high total CAOD index recorded in our study is fundamentally attributable to the important number of missing teeth. The O index (obturated/filled teeth) was very low – thus indicating that few teeth received restorative treatment, or that those teeth subjected to restoration were no longer in the mouth. In this sense, consideration is required of the cost of odontologic treatment and the limitations in public health care coverage of such problems.

The management of buccodental disorders in liver transplant patients is fundamentally palliative and local. It is important to combat xerostomia and infections, and to improve dental and denture hygiene. The local application of chlorhexidine and fluor is also advisable, with the elimination of smoking and alcohol abuse, and the introduction of dietary changes (17,20,28). On the other hand, it has been observed that replacing cyclosporine with some other immunosuppressor such as tacrolimus affords a reduction in gingival overgrowth (35). Thorp et al. (35) achieved a mean reduction in gingival hyperplasia index of 24 six months after replacing cyclosporine with tacrolimus in 16 kidney transplant patients. As to those patients who must remain on cyclosporine, treatment should focus on the prevention and elimination of predisposing factors such as the accumulation of bacterial plaque (36). The elimination of supra- and subgingival tartar and plaque, together with strict oral hygiene and the use of chlorhexidine mouthrinses, can reduce the inflammatory component of gingival overgrowth and may prove sufficient to control the more mild or moderate cases (16,18,24).

Based on the results obtained in our series of patients, it may be concluded that a number of aspects need to be addressed. A first consideration is patient and medical personnel instruction on the importance of oral hygiene and buccodental care. Secondly, dental professionals should be instructed on the care of liver transplant patients, while at the same time ensuring good communication among all the professionals who care for these patients. Lastly, attempts should be made to prevent cost considerations from becoming an obstacle for the dental treatment required by patients with economical limitations (31).

## BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Pascual S, Prieto M, Carrasco D, Berenguer J. Indicaciones en el adulto. En: Berenguer J, Parrilla P, eds. *Trasplante hepático*. Madrid: Elba Editores; 1999. p.21-3.
2. Lumbreras C, Monegal A, García A, Galve ML. Complicaciones extrahepáticas. En: Berenguer J, Parrilla P, eds. *Trasplante hepático*. Madrid: Elba Editores; 1999. p. 357-72.
3. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL, eds. *Tratamiento odontológico del paciente bajo tratamiento médico*. Madrid: Harcourt Brace Editores; 1998. p. 577-600.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Cuarta memoria de resultados del registro español de trasplante hepático 1984-2000. Disponible en: URL: [http://www.msc.es/ont/esp/f\\_registro.htm](http://www.msc.es/ont/esp/f_registro.htm).
5. López B, García A, Prieto M, Berenguer J. Monitorización del injerto y del paciente. Inmunosupresión de mantenimiento. Profilaxis antibiótica. En: Berenguer J, Parrilla P, eds. *Trasplante hepático*. Madrid: Elba Editores; 1999. p. 331-40.
6. Somacarrera ML, Cuervas V, Barrios C, Hernández G, Lucas M. La atención odontológica del paciente sometido a trasplante. *Odontostomatol Pract Clin* 1998;1:34-44.
7. Barbero P, Garzino Demo MG, Milaneso M, Ottobrelli A. The dental asses-

- sment of the patient waiting for a liver transplant. *Minerva Stomatol* 1996;45:431-9.
8. Brescó M, Berini L, Gay Escoda C. Cirugía bucal. Manejo del paciente inmunodeprimido. Profilaxis preoperatoria. Técnicas quirúrgicas y tratamiento postoperatorio. *Arch Odonto-Estomatol* 1998;14:522-8.
  9. Greene JC. Principios generales de epidemiología y métodos para medir prevalencia y gravedad de la enfermedad periodontal. En: Genco RJ, Goldman HM, Cohen DW, eds. *Periodoncia*. México DF: Interamericana Mc Graw-Hill Editores; 1993. p. 99-107.
  10. Cubiella J, Sala M, Fernández J, Navasa M, Salmerón JM, Gómez J, et al. Complicaciones infecciosas asociadas al trasplante hepático: análisis de 104 pacientes. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:186-90.
  11. Micó JM, Gargallo J, Baliellas C, Berini L, Gay Escoda C. Cirugía bucal en el paciente con un órgano trasplantado. *Arch Odonto-Estomatol* 2002;18:39-52.
  12. Meyer U, Kleinheinz J, Handschel J, Kruse B, Weingart D, Joos U. Oral findings in three different groups of immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 2000;29:153-8.
  13. Douglas LR, Burton J, Otto J, Smith PJ. Oral management of the patient with end-stage liver disease and the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;86:55-64.
  14. Somacarrera ML, Cuervas V, Barrios C, Hernández G, Lucas M. Prevalencia de lesiones orales en pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente. *Rev Europea Odonto-Estomatol* 1997;9:301-6.
  15. Ceballos A, Rodríguez A. Micosis. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M, eds. *Medicina oral*. Barcelona: Masson Editores; 1995. p. 151-6.
  16. Bagán JV, Caballero R. Patología lingual. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M, eds. *Medicina oral*. Barcelona: Masson Editores; 1995. p.157-60.
  17. Caballero R. Patología de la lengua. Madrid: Avances Editores; 2000. p. 36-44.
  18. Martínez A, Martínez JM, Velasco E. Lesiones producidas por agentes físicos y químicos. En: Ceballos A, Bullón P, Gándara JM, Chimenos E, Blanco A, Martínez A, García A, eds. *Medicina bucal práctica*. Santiago de Compostela: Danú Editores; 2000. p.170-1.
  19. Midda M, Köning KG. Nutrition, diet and oral health. *Int Dent J* 1994;44:599-610.
  20. Chimenos E, Jané E, Ferré J. Patología oral secundaria al consumo de medicamentos. En: Ceballos A, Bullón P, Gándara JM, Chimenos E, Blanco A, Martínez A, García A, eds. *Medicina bucal práctica*. Santiago de Compostela: Danú Editores; 2000. p. 661-79.
  21. Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. *J Clin Peridontol* 1996;23:165-75.
  22. Somacarrera ML, Hernández G, Acero J, Moskow BS. Factors related to the incidence and severity of cyclosporin-induced gingival overgrowth in transplant patients. A longitudinal study. *J Periodontol* 1994;65:671-5.
  23. Wirsberger GH, Pfragner R, Holzer H. Chronic bacterial inflammation of the gum: the main risk factor for posttransplant gingival hyperplasia?. *Clin Nephrol* 1999;51:63-4.
  24. Somacarrera ML, Lucas M, Cuervas V, Hernández G. Oral care planning and handling of immunosuppressed heart, liver, and kidney transplant patients. *Spec Care Dent* 1996;16:243-6.
  25. Bagán JV. Lesiones y estados precancerosos de la mucosa oral. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M, eds. *Medicina oral*. Barcelona: Masson Editores; 1995. p. 166-85.
  26. Domínguez V, Villarino AL, Herruzo R, Conde M. Alcohol y salud pública. En: Gálvez R, Sierra A, Sáenz LI, Fernández J, Sallares L, Cueto A, Gestal JJ, eds. *Medicina preventiva y salud pública*. Barcelona: Masson Editores; 2001. p. 963.
  27. Bustamante J, Fernández JR. Trasplante hepático en la hepatopatía alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:64-9.
  28. Little J, Rhodus NL. Dental treatment of the liver transplant patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:419-26.
  29. Svirsky JA, Saravia ME. Dental management of patient after liver transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:541-6.
  30. Instituto Catalán de la Salud. Información al paciente sobre el trasplante hepático. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona: Instituto Catalán de la Salud; 2000.
  31. King GN, Thornhill MH. Dental attendance patterns in renal transplant recipients. *Oral Diseases* 1996;2:145-7.
  32. Nakou M, Kamma J, Andronikaki A, Mitsis F. Subgingival microflora associ-
- ated with nifedipine-induced gingival overgrow. *J Periodontol* 1998;69:664-9.
33. Bagán JV, Vera F. Lesiones por agentes mecánicos, químicos y físicos de la mucosa oral. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M, eds. *Medicina oral*. Barcelona: Masson Editores; 1995. p. 76-81.
  34. Thomason JM, Seymour RA, Rice N. The prevalence and severity of cyclosporin and nifedipine induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 1993;20:37-40.
  35. Thorp M, DeMattos A, Bennet W, Barry J, Norman D. The effect of conversion from cyclosporine to tacrolimus on gingival hyperplasia, hirsutism and cholesterol. *Transplantation* 2000;69:1218-24.
  36. Somacarrera ML, Lucas M, Scully C, Barrios C. Effectiveness of periodontal treatments on cyclosporine-induced gingival overgrowth in transplant patients. *Br Dent J* 1997;183:89-94.