



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

E. N. E. P.

ZARAGOZA

Manifestaciones Estomatognáticas  
en Pacientes Leucémicos

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

*CIRUJANO DENTISTA*

P R E S E N T A N :

*Anastacia Irma Rivera Campos*  
*Ma. del Refugio Rodríguez Cortés*

México, D. F.

1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# MANIFESTACIONES ESTOMATOGNATICAS EN PACIENTES LEUCEMICOS

## I N D I C E

	Pág.
1.- Introducción	... 2
2.- Protocolo	... 5
2.1.- Fundamentación de la elección del tema	... 6
2.2.- Planteamiento del problema	... 8
2.3.- Objetivos	... 9
2.4.- Hipótesis	... 10
2.5.- Material y Método	... 11
3.- Desarrollo	... 12
I. HISTORIA	... 13
DEFINICION	... 15
II. CLASIFICACION	... 19
1.- Leucemias agudas y subagudas	... 19
2.- Leucemias crónicas	... 20
3.- Otras clasificaciones	... 21
III. ETIOLOGIA	... 25
1.- Teorías	... 25
A) Teoría Viral	... 25
B) Exposición a las radiaciones	... 26
C) Posible origen racial	... 27
D) Posible etiología genética	... 28
2.- Enfermedades causales más frecuentes: Linfoma	... 30

	Pág.
3.- Fisiopatología	... 32
IV. DIAGNOSTICO	... 35
1.- Leucemia aguda	... 35
2.- Leucemia crónica: Mielocítica	... 37
Linfocítica	
3.- Diagnóstico diferencial; leucemia aguda	... 39
4.- Diagnóstico diferencial; leucemia crónica	... 41
A) Leucemia Mielocítica crónica	... 41
B) Leucemia Linfocítica crónica	... 42
V. MANIFESTACIONES CLINICAS	... 44
1.- Leucemia aguda	... 44
2.- Leucemia crónica	... 45
A) Leucemia Linfocítica crónica	... 46
B) Leucemia Mielocítica crónica	... 47
C) Leucemia Monocítica crónica y aguda	... 48
3.- Aspectos clínicos, específicos de la cavidad oral	... 49
A) Sintomatología bucal	... 49
B) Histopatología	... 52
VI. DATOS DE LABORATORIO	... 57
1.- Datos aplicables a la leucemia en general	... 59

	Pág.
2.- Datos específicos de las formas de leucemia más comunes	... 60
A) Leucemia Mieloblástica aguda	... 60
B) Leucemia Linfoblástica aguda	... 60
C) Leucemia Monocítica aguda y crónica	... 61
D) Leucemia Mielocítica crónica	... 61
E) Leucemia Linfocítica crónica	... 62
VII. PLAQUETOPENIA	... 66
VIII. OTRAS COMPLICACIONES EN LA LEUCEMIA	... 72
1.- Fiebre	... 72
2.- En la cavidad oral	... 73
A) Lesiones provocadas por agentes extrínsecos	... 73
a) Anemia	... 73
b) Estados carenciales	... 74
c) Otras causas	... 76
B) Moniliasis o Candidiasis	... 77
C) Gingivitis Ulceronecrosante	... 78
IX. FARMACOLOGIA BASICA DE LA LEUCEMIA	... 80
1.- Terapéutica específica de las diferentes formas de leucemia	... 81
A) Leucemia aguda	... 82
a) Leucemia aguda linfoblástica	... 83

	Pag.
b) Leucemia aguda mieloblástica	... 83
B) Leucemia crónica	... 84
a) Leucemia crónica linfocítica	... 84
b) Leucemia crónica mielocítica	... 84
C) Tratamientos combinados	... 85
a) V.A.M.P.	... 85
b) B.I.K.E.	... 86
c) P.O.M.P.	... 86
2.- Características y complicaciones de los medicamentos básicos, utilizados en el tratamiento de la leucemia	... 87
1. Drogas Antineoplásicas	... 88
A) Agentes Alquilantes	... 89
a) Mostazas Nitrogenadas	... 90
b) Etileniminas	... 91
c) Alquilosulfonatos	... 91
B) Antimetabolitos o Antagonistas Metabólicos	... 93
a) Antagonistas del ácido fólico	... 93
b) Antagonistas de las purinas	... 93

	Pág.
c) Antagonistas de las <u>pirimidinas</u> ...	93
C) Alcaloides de la <u>Vinca Rosea</u> o Alcaloides Vegetales ...	96
a) <u>Vimblastina</u> ...	96
b) <u>Vincristina</u> ...	96
2'.- <u>Hormonas Adrenocorticales</u> o <u>Corticosteroides</u> , <u>Esteroides Antiinflamatorios</u> ...	97
A ) <u>Glucocorticoides</u> ...	97
A') <u>Hormonas naturales</u> ...	97
a) <u>Corticosterona</u> ...	98
b) <u>Cortisona</u> ...	98
c) <u>Hidrocortisona</u> ...	98
B') <u>Hormonas modificadas</u> ...	98
B ) <u>Mineralcorticoides</u> ...	98
X. <u>TRATAMIENTO DE LA CAVIDAD ORAL EN EL PACIENTE LEUCEMICO</u> ...	101
1.- <u>Eliminación de la Hiperplasia gingival</u> ...	102
2.- <u>Tratamiento de la Moniliasis</u> ...	104
3.- <u>Tratamiento de la Gingivitis Ulceronecrosante</u> ...	105
4.- <u>Odontología General en la Terapéutica de la Leucemia</u> ...	105
A) <u>Operatoria</u> ...	107
B) <u>Exodoncia</u> ...	107

	Pág.
C) Parodoncia	... 108
D) Endodoncia	... 108
E) Prostodoncia	... 108
F) Ortodoncia	... 108
G) Odontología Infantil	... 108
H) Odontología Preventiva	... 108
4.- Investigación	... 112
5.- Resultados	... 114
6.- Discusión de Resultados	... 117
7.- Discusión General	... 119
8.- Conclusiones	... 121
9.- Propuestas y Recomendaciones	... 125
10.- Anexos	... 126
11.- Bibliografía General	... 131

## 1.- INTRODUCCION

## I N T R O D U C C I O N

Presentamos en este trabajo, una de las enfermedades hematopoyéticas (Leucemia) más importante, por sus consecuencias letales.

La importancia que revisten las leucemias - es su repercusión bucal temprana, lo que permite que muchas veces sea el odontólogo el que haga - el diagnóstico primario de la afección o bien, - sospeche su posible existencia y pueda orientar convenientemente al enfermo, lo que lograremos - valorando la sintomatología, haciendo una historia clínica médico-odontológica y fundamentalmente de la mutua colaboración entre estas dos ramas del arte de curar.

A menudo un paciente leucémico se presenta al odontólogo para el tratamiento de sus lesiones bucales, sin sospechar que van más allá de lo local, siendo imperioso que el odontólogo tenga un elevado índice de sospechas en los casos de lesiones gingivales.

El antecedente de haber experimentado gingivorragias súbitas o espontáneas, del borde gingival que circunda los dientes, o una hiperplasia gingival, deben sugerir la posibilidad de una leucemia; y es el odontólogo el que cuenta con una gran oportunidad para hacer un diagnóstico precoz de esta grave enfermedad en razón de la aparición temprana y casi constante de alteraciones bucales.

La leucemia es una enfermedad grave, mortal y cuya sintomatología clínica variada dependerá de la infiltración leucocitaria en cada órgano o sistema en particular. Estas células, muchas de las cuales no llegan a madurar, se presentan en

zonas anormales y en número aumentado en las localizaciones normales.

En el momento actual, pese a las diversas teorías emitidas, su etiología es desconocida.

Las leucemias se clasifican desde el punto de vista clínico, en agudas y crónicas, y, citológicas según el tipo de célula predominante.

Fue a partir de los trabajos de BANTI, NAEGLI, PAPPENHEIM, etc., que se reconoció a la leucemia como una enfermedad general y se desechó el antiguo criterio de que era la enfermedad de un órgano. Se trata en realidad de una afección generalizada desde el comienzo y debido a que los leucocitos o sus precursores proliferan en forma incoordinada e independiente, consideramos a esta enfermedad, como una verdadera neoplasia maligna.

De las formas agudas y crónicas, la primera es más común en los niños y adultos jóvenes, en tanto que la segunda es más frecuente en adultos de edad media o mayores. Hay excepciones a esta regla y puede producirse, no obstante, a cualquier edad.

La enfermedad se inicia bruscamente con los caracteres de las infecciones agudas: escalofríos, fiebre, cefálea, anemia constante y progresiva, crecimiento generalizado de los ganglios linfáticos, postración, hemorragias petequiales o equimóticas en piel, mucosas y hematomas en el tejido celular o muscular, lesiones úlcero-necróticas en la mucosa oral, adenopatías axilares, cervicales, inguinales, etcétera.

En otros casos, el comienzo es insidioso durante meses o años, antes que los síntomas lle-

ven a su descubrimiento, siendo frecuente la astenia, dolores óseos, palidez, vértigos, espleno y hepatomegalia, palpitaciones, disnea, aumento del metabolismo basal, caquexia y muerte.

La fiebre es irregular, moderada o alta, y en los casos en que dominan las lesiones bucales, la temperatura es generalmente elevada, de tipo remitente. El paciente parece contar con buena salud o presentar rasgos como palidez o adelgazamiento, que sugieren una enfermedad crónica debilitante. La linfadenopatía es a menudo el primer signo de la enfermedad, aunque generalmente las lesiones bucales constituyen la manifestación inicial.

La leucemia aguda, puede instalarse en el curso de una leucemia crónica, o ser aguda desde el comienzo.

## 2.- PROTOCOLO

### MANIFESTACIONES ESTOMATOGNATICAS EN PACIENTES LEUCEMICOS

## 2.1.- FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA

Este tipo de pacientes hasta el momento actual posee el más desfavorable de los pronósticos, es un condenado a muerte, pero es necesaria la intervención de la medicina en general incluyendo la odontológica, para así poder prolongarle la vida dentro del mayor bienestar posible.

El odontólogo es una de las personas que -- pueden diagnosticar esta enfermedad (Leucemia) a temprano tiempo, ya que aproximadamente el 60% de los casos de leucemia aguda tienen manifestaciones bucales, la leucemia monocítica de rara incidencia los da en un 80% de los casos, la mielóide en el 40% y la linfóide en el 23%. La importancia es por la alta incidencia de manifestaciones bucales y porque a veces la boca es la primera localización ostensible de la enfermedad.

La mayor parte de los pacientes que presentan esta enfermedad, están bajo estricto control médico hospitalario.

Aunque a primera vista puede parecer que el término "Leucemia" es de fácil comprensión, su definición exacta se hace bastante difícil, como en seguida veremos; la palabra leucemia (sangre blanca), implica una condición de la sangre caracterizada por un gran aumento del número de leucocitos. Aunque esto ocurre con frecuencia, no es ni mucho menos un fenómeno constante. Además, la alteración fundamental que caracteriza a la leucemia no radica solamente en la sangre, si no más bien en los tejidos, tanto en los diversos tejidos que producen las células sanguíneas que están proliferando de forma indebidamente rápida o, cuando menos anómala, como en aquellos otros en que las células proliferantes exfolia--

das pueden depositarse y a menudo acumularse. --  
Realmente la importancia de la sangre en la leu-  
cemia es secundaria, lo que es importante son -  
los órganos hematopoyéticos, los tejidos del or-  
ganismo y su sitio de destrucción.

## 2.2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*¿Es la leucemia una enfermedad sistémica - que altera el organismo en general y con mayor - incidencia en la cavidad oral?*

*Las estadísticas demuestran un incremento - real en la frecuencia en general de las neopla-- sias malignas y en particular, de los síndromes neoplásicos malignos que afectan al tejido hema- topoyético. De aquí la importancia que implica identificar la incidencia de la participación de patología oral en estas enfermedades, tomando co- mo modelo el síndrome leucémico, su correcta -- identificación y posibles medidas terapéuticas - que ayudan al bienestar del paciente enfermo.*

### 2.3.- OBJETIVOS

#### *Objetivos Específicos*

- 1.- Registrar la frecuencia de patología bucal, consecuencia del síndrome leucémico.
- 2.- Definir si la participación bucodental es - por: infiltración, por hemorragia, por infección o bien, la combinación de algunos - de estos enunciados.
- 3.- Enunciar sus características de leucemia, - infiltración, hemorragia e infección.

#### *Objetivo Terminal*

- 1.- Adquirir un conocimiento cuya difusión es - de interés general para el odontólogo.

#### 2.4.- HIPÓTESIS DE TRABAJO

La propiedad de entrar a diferentes tejidos en el síndrome leucémico, puede hacer participar a diferentes órganos de la boca o bien, facilitar procesos infecciosos en los mismos.

## 2.5.- MATERIAL Y METODO

Investigación bibliográfica así como hemerográfica.

Revisión retrospectiva de expedientes clínicos del Hospital General de México SSA.

Recopilación de datos del Departamento de Hematología del mismo hospital.

El departamento de Hematología cuenta aproximadamente con 3000 referencias bibliográficas con resumen de los mismos, comprendiendo obviamente todas las patologías de ese sistema. Este material se ha generado de la sesión bibliográfica que desde hace 10 años se realiza cada semana. El archivo correspondiente está por materias y el capítulo "Leucemia" es fácilmente observable.

El departamento cuenta también con un archivo de expedientes clínicos, por enfermedades, también de 10 años de trabajo, incluye casos tanto de mujeres como hombres adultos. Se utilizará para la revisión los casos estadísticos de los últimos 5 años. Se diseñará una hoja con los datos específicos que interesan para la información que se buscó. Una vez terminada esta etapa, se podrá analizar estadísticamente la frecuencia y el tipo de lesiones que se hayan observado en la boca de los enfermos.

Simultáneamente, en el curso del desarrollo de la tesis se podrá estudiar pacientes que ingresen a su atención, lo cual permitirá enriquecer la información con datos objetivos y participación activa, incluso permitirá obtener algún material fotográfico que ilustre el tipo de lesiones.

### 3.- DESARROLLO

## C A P I T U L O I

HISTORIA

En el año de 1845, fueron publicados casos de algunos pacientes, que sin lugar a dudas padecían leucemia; sin embargo Bennett, Craigie y Virchow, aseveraron que este padecimiento se debía a la presencia de materia purulenta en la sangre.

No obstante, en el año de 1846 fue Virchow quien introdujo en el ámbito de la medicina, el término de Leucemia. Virchow posteriormente, no estuvo de acuerdo que en ningún momento los cambios observados en la sangre, fuesen causa de un proceso de especie purulenta, dado que relacionó, que las alteraciones existentes durante la enfermedad en el sistema hematopoyético eran causadas por un proceso patológico perfectamente marcado que modificaba la estabilidad de ciertos órganos del ser. Virchow fue además, el primero en darse cuenta, que una característica esencial de la leucemia, es el aumento de los glóbulos blancos; de lo anterior, distinguió básicamente dos formas de leucemia: una, en la que existiendo un predominio marcado de células blancas de formas pequeñas, había además aumento de volumen en los ganglios linfáticos; en la segunda, aumentando el número de leucocitos mayores, presentaba marcada esplenomegalia.

Posteriormente, la leucemia fue descrita por Friedrich, en el año de 1857. Como datos mencionamos que el primer caso de leucemia monocítica registrado fue en 1913, por Reschad, Schilling y Torgau.

En 1894 un investigador de renombre, opinan

do acerca de la leucemia comentó: "A pesar de los estudios clínicos más cuidadosos y de las más completas investigaciones histológicas y bacteriológicas, el secreto acerca del factor causal es tan profundo ahora como hace medio siglo". A pesar de que se desconoce el origen de la leucemia, es muy cierto que se trata de una neoplasia, se cree que la alteración radica precisamente en la célula leucémica, lo que bien puede responder a su incapacidad de maduración y reproducción. Debido a la diferencia considerable, de un tipo a otro de leucemia en distribución y edades, no ha sido posible sostener que el origen de todas las leucemias sea el mismo; sin embargo, tales diferencias pudieran ser explicadas por las variaciones en la respuesta del huésped y por multiplicidad de factores causales.

Se ha señalado un marcado aumento en la frecuencia de la leucemia en los últimos 50 años, ya que no sólo se ha triplicado, sino sextuplicado; se presenta actualmente en todos los casos, la dificultad de un diagnóstico temprano, probablemente por su forma de evolución e inicio; esto acarreará problemas en tanto no exista tratamiento preventivo o profiláctico, dado que las complicaciones y el desenlace de esta enfermedad son fatales.

Exponiendo un poco utópicamente se dice que el tratamiento de toda leucemia, debe ser efectivo, radical y precoz para poder erradicar definitivamente la enfermedad; por lo que es necesario tomar ciertas medidas que nos mencionan algunos catedráticos y eminentes doctores, los que en relación a algunos linfomas, afirman que es posible prolongar la vida del paciente indefinidamente, pero sólo cuando su enfermedad permanezca localizada; por supuesto, debe contarse con factores como diagnóstico veraz y temprano, remisión

controlada y mejor cooperación del paciente.

### DEFINICION:

Aunque a primera vista puede parecer que el término leucemia es de fácil comprensión, su definición exacta se hace bastante difícil, como - en seguida veremos. La palabra leucemia (sangre blanca) implica una condición de la sangre, caracterizada por un gran aumento del número de -- leucocitos. Aunque esto ocurre con frecuencia, no es, ni mucho menos, un fenómeno constante. - Además, la alteración fundamental que caracteriza a la leucemia no radica realmente en la san-- gre, sino más bien en los tejidos hematopoyéti-- cos, que están proliferando de forma indebidamen-- te rápida o, cuando menos, anómala, como en aque-- llos otros en que las células proliferantes exfo-- liadas pueden depositarse y a menudo acumularse. Realmente, la importancia de la sangre en la leu-- cemia es secundaria. Desde cierto punto de vis-- ta, puede considerarse el torrente circulatorio como un lugar de paso a través del cual las célu-- las van desde su lugar de origen, en los órganos hematopoyéticos, a los tejidos de todo el orga-- nismo, y desde estos tejidos a los sitios en que se produce su eventual destrucción. De este mo-- do, existiendo una alteración de uno de esos ór-- ganos hematopoyéticos, caracterizada por una rá-- pida proliferación y exfoliación celulares, es -- lógico que la corriente circulatoria contenga ge-- neralmente en su seno un considerable número de leucocitos en tránsito hacia diversos tejidos.

"La leucemia puede definirse como una proli-- feración (lenta o rápida) generalizada, anormal, neoplásica y autopropetuada de uno de los tejidos leucopoyéticos, asociada a menudo con cifras anó-- malas de leucocitos en sangre y que eventualmen--

te conduce a la anemia, trombocitopenia y muerte del sujeto" (Damashek).

El término leucemia se aplica a aquellos tumores malignos de glóbulos blancos (linfoides y mielógenos), que se extienden a la corriente sanguínea. En otras definiciones se dice además, que la leucemia es una enfermedad maligna, FATAL de etiología desconocida, con aparición en sangre de gran número de leucocitos anormales. Estas células adquieren lo que bien puede llamarse, propiedades cancerosas; es decir, poseen independencia con respecto a los factores que regulan el crecimiento, diferenciación y maduración de las células normales; es un verdadero... "Cáncer de la sangre" (Wintrobe, 1967).

Hasta hace algunos años rigió una diferenciación en las leucemias, que dio como resultado una clasificación obsoleta, ya que ésta se basaba en la supervivencia del paciente como tenemos a continuación:

Si el paciente padecía leucemia aguda, según lo indicase su diagnóstico; se ofrecía a éste un período de vida de seis meses; si el caso era de leucemia sub-aguda el período variaba entre seis y doce meses; finalmente, a los que presentaban la variedad crónica, se les aplicaba un plazo de un año. Este tipo de clasificación como ya se mencionó, entra definitivamente en desuso; ya que con transfusiones, quimioterapia, y radioterapia, son capaces de equilibrar el sistema funcional del organismo, proporcionando en algunos casos un importante incremento de vida, aun independientemente del tipo de leucemia en cuestión.

"Es un aumento absoluto del número de leucocitos inmaduros de la médula, que por lo general

se pone de manifiesto en sangre periférica, en algún instante durante el período evolutivo de la enfermedad, que corrientemente es idiopático y finalmente irreversible" (Briggs, Wintrobe y Cartwright). Esta definición puede ser verdaderamente tomada en cuenta; existe sin embargo, el factor de que este aumento "absoluto" de leucocitos, en el caso de las leucemias crónicas, puede ser tanto de maduros, como de inmaduros.

Las leucemias agudas suelen ser más frecuentes en los niños, sobre todo cuando se oscila entre las edades de 3 a 10 años, incluso llega a aparecer en adultos jóvenes; las leucemias crónicas son más frecuentes en personas de edad avanzada, aumentando su incidencia entre los 40 y 45 años de edad.

Según White, los varones resultan comúnmente más afectados que las hembras, en una proporción de tres a dos casos en menores de 15 años, tratándose corrientemente estos casos del tipo linfoblástico. En la leucemia crónica mielocítica, es realmente asombroso el número de pacientes varones; por lo que puede establecerse una ligera inclinación a este sexo, esta enfermedad puede iniciarse entre los 14 y 16 años, pero su mayor incidencia es entre los 45-65.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Báez Villaseñor, José. Hematología Clínica.  
Editor Francisco Méndez Oteo. Ed. 7ma. -  
México, 1981.
- (6) Dameshek, William. La Leucemia.  
Gunz.- Barcelona. Científico Médica, 1978.
- (31) Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.; Boggs, D.R.; Bit-  
thell, T.C.; Athens, J.W. and Foerster. -  
Clinical Hematology.  
Ed. 7th. Edit. Lea and Febiger. Philadel-  
phia, Pa., 1980.

## C A P I T U L O    I I

CLASIFICACION

Existe un gran número de clasificaciones de leucemias. Se puede tomar como base para ellas, la estirpe de las células predominantes, el curso clínico y la respuesta al tratamiento.

Desde el punto de vista de sus aplicaciones prácticas, es conveniente adoptar una basada en el curso clínico y en el tipo de células predominante. Por lo tanto, la clasificación siguiente se expone según la célula predominante y basada en el curso clínico e incluye los tipos más frecuentes de leucemia:

## VARIETADES FRECUENTES DE LEUCEMIAS

	Linfoblástica
Agudas .....	Mieloblástica
	Monoblástica
	Indiferenciada
Subaguda .....	Monocítica
	Linfocítica
Crónicas .....	Mielocítica

## 1. Leucemias agudas y subagudas

Hasta hace tres décadas y media se aceptaba que por dos casos de leucemias crónicas habla - uno de aguda o subaguda. Semejante proporción -

ha cambiado del todo y posteriormente, se ha observado que por tres casos con estas últimas formas hay dos con variedades crónicas, o cuando menos que más de la mitad de los casos corresponden a variedades agudas y subagudas, tal como ha sucedido en el Instituto Nacional de la Nutrición.

Las leucemias agudas se presentan en todas las edades, particularmente en la infancia, en que constituyen de hecho la forma primitiva del padecimiento. La incidencia de la forma linfoblástica alcanza su máximo hacia los tres años de edad y la de la mieloblástica tiene dos picos: uno entre los 2 y los 4 años, y otro entre los 15 y los 19.

De los leucocitos circulantes, el tipo predominante tiene todas las características de inmadurez propias de los blastos: cromatina fina y presencia de nucleolos. Su distinción entre mielo y linfoblastos no siempre es fácil y en algunos lugares ni siquiera se intenta. En otras ocasiones se trata de células del todo indiferenciadas, o de monoblastos.

A diferencia de las leucemias agudas, la subaguda monocítica es más frecuente a partir de la quinta década de la vida. En ella se observa con más claridad el predominio por el sexo masculino.

## 2. Leucemias Crónicas

La leucemia mielocítica, que es la más frecuente de las crónicas, tiene su mayor incidencia en la tercera, cuarta, quinta y sexta décadas de la vida, sobre todo entre los 30 y los 45 años. En los últimos tiempos, se ha observado -

que ya no hay clara predilección por el sexo masculino, como antes sucedía.

La variedad linfocítica se presenta menos frecuentemente que la mielocítica; por dos o tres casos de ésta se observa uno de la forma linfocítica. Ocurre sobre todo después de los 50 años, y cuando lo hace en edades muy avanzadas, suele tener un curso lento, relativamente poco maligno, no siendo inusitado ver que los enfermos mueran debido a otros padecimientos. Parece ser que este tipo de leucemia sí es todavía de observación mayor en el sexo masculino.

Respecto a las alteraciones leucocitarias, la forma mielocítica se caracteriza por el enorme aumento en el número de elementos, los cuales son células pertenecientes a la serie granulocítica, sobre todo en sus últimos estadios de maduración: mielocitos, metamielocitos, segmentos; además, hay en número menor, células más primitivas, mieloblastos, promielocitos. En la médula ósea se encuentra intensa hiperplasia granulocítica, con gran aumento de las formas inmaduras y abundancia de mitosis.

### 3.- OTRAS CLASIFICACIONES:

Otra clasificación importante consiste en las etapas de algunas enfermedades, que en un momento dado llegan a involucrar al tejido hematopoyético; tal es el caso del linfoma como se expone a continuación, una división de sus fases evolutivas:

Especialmente en la enfermedad de Hodgkin, tenemos que se divide en cuatro etapas (Clasificación de Rye):

- ETAPA I Enfermedad limitada a una región anatómica  
(Etapa I<sub>1</sub>) o dos regiones anatómicas contiguas  
(Etapa I<sub>2</sub>) del mismo lado del diafragma.
- ETAPA II Enfermedad en más de dos regiones anatómicas o en dos regiones no contiguas en el mismo lado del diafragma.
- ETAPA III Enfermedad en ambos lados del diafragma, pero sin salirse del contenido de los nódulos linfáticos, bazo y anillo de Waldeyer.
- ETAPA IV Compromiso de la médula ósea, parénquima pulmonar, pleura, hígado, hueso, piel, riñones, tracto gastrointestinal o cualquier tejido u órgano diferente a los nódulos linfáticos, bazo o anillo de Waldeyer.

CARACTERÍSTICAS. Es importante conocer perfectamente las características clásicas de la leucemia, por lo que son enumeradas a continuación:

- 1.- Todas las formas de leucemia se pueden presentar en cualquier edad.
- 2.- La leucemia aguda incide frecuentemente antes de los 20 años de edad.
- 3.- La leucemia granulocítica crónica se presenta más a menudo entre los 20 y 50 años.
- 4.- La leucemia linfocítica crónica es más

frecuente después de los 50 años.

5.- La leucemia suele diagnosticarse cuando ya está definitivamente declarada y establecida.

6.- Teóricamente, así como en neoplasias en general, se dice que CUALQUIER tipo de célula en el organismo, es susceptible a originar tumores; esta aseveración incluye a las células sanguíneas.

7.- La leucemia es una enfermedad de pronóstico fatal.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Báez Villaseñor, José. Hematología Clínica.  
Editor Francisco Méndez Oteo. Ed. 7ma. -  
México, 1981.
- (12) Harney R. Galmick. Classification of acute Leukemia.  
Ann Int. Med. 87(6):740-753. 1977 Dec.
- (20) Rapaport P. Principios de Hematología.  
Ed. 2da. Edit. Salvat. 1978.
- (30) Williams, J.W.; Beutner, E.; Erlev, A. and  
Rundles R.W. Hematology.  
Edit. Mc. Graw-Hill, Book Co. New York, -  
USA. 1981.

## C A P I T U L O      I I I

ETIOLOGIA

La etiología de la leucemia es desconocida, lo que la hace una enfermedad de difícil diagnóstico temprano y profilaxis. Hasta ahora sólo se han publicado teorías de su posible origen, pero ninguna ha quedado plenamente demostrada. A continuación, se exponen las posibles causas etiológicas más aceptadas.

## 1.- TEORIAS:

A) Posible origen viral; algunos autores mediante gran número de estudios, han tratado de demostrar que muchas leucemias de los roedores tienen origen vírico. Dichos virus se diferencian de otros, por la facilidad con que producen la leucemia y en la especificidad de las cepas.

Comprobando cierta predilección por los animales recién nacidos y con mayor grado de ineffectividad, se ha experimentado en ratas; requiriendo que el timo esté intacto, para una mayor leucemogénesis. Dicha observación concuerda con la demostración de un autor de nombre Kaplan, consistente en que el origen de la leucemia en ratones producía la activación latente de un virus en el animal. El virus original de Gross, proviene de una cepa con elevada incidencia de leucemia. Ya se habla demostrado que la leucemia en las aves era de origen viral, presentando rasgos diferentes, pero comparables a los estudios de la leucemia humana; cabe mencionar que han sido variados los intentos para demostrar la etiología vírica de las leucemias en animales superiores y en el hombre.

Actualmente, se han dado informes acerca de crecimiento viral en material leucémico humano. Estos informes han sido similares a los publicados sobre el aislamiento del virus en el tumor de Burkitt; habiéndose descubierto anticuerpos a estos virus en los sueros de los pacientes con leucemia y de pacientes con tumor de Burkitt; sin embargo, no se ha conseguido el aislamiento de los virus, por lo que los trabajos hasta ahora se han considerado como poco demostrativos.

Ultimamente se han descrito en los Estados Unidos la existencia de algunas células, pequeñas áreas geográficas, donde por breves períodos la incidencia de leucemia aguda ha excedido a la de las áreas vecinas, o de la nación en general.

El poblado de Niles Illinois, puede ser un buen ejemplo, aunque faltan pruebas evidentes. En este lugar se da una extraña incidencia de leucemia aguda en niños, que parece coincidir con determinadas épocas. Esta incidencia es mayor en los enfermos de Tumor de Burkitt, por lo que parece quedar demostrado que el linfoma del mismo nombre, bien puede ser un foco frecuente de tumor hematológico diferente.

B) Exposición a las radiaciones ionizantes; demostraciones procedentes de diversas fuentes, indican que la radiación ionizante puede ser agente leucemógeno tanto en el hombre como en el ratón. La frecuencia de leucemia en los médicos es doble que en la población general. En 1980, la frecuencia en los radiólogos se señaló que era de ocho a nueve veces mayor que en los médicos no radiólogos; más tarde la frecuencia se señaló que era de 3.05 en los radiólogos y de 0.57 por 100 en los médicos no radiólogos. Se ha comprobado perfectamente aumento de la frecuencia de leucemia mielocítica crónica y linfoblástica

aguda en supervivientes de bombardeos atómicos, con frecuencia directamente proporcional a la gravedad de la exposición a la radiación. La frecuencia máxima se observó entre cuatro y ocho años después de la radiación, y los primeros casos en etapa tan temprana como uno o dos años después de la exposición. El empleo terapéutico de rayos X para la espondilitis del adulto y para la hipertrofia del timo en los niños, se ha señalado como causa de leucemia. En pacientes británicos con espondilitis, el máximo se observó cuatro a cinco años después de la radiación, pero la frecuencia se conservó alta hasta por 15 años; en niños expuestos a la radiación antes de nacer, la frecuencia elevada alcanzó el máximo entre el tercero y el quinto años de la vida, y no se elevó después de los siete años. Se sospecha que la frecuencia de leucemia, en particular la leucemia aguda, es mayor en pacientes con policitemia vara tratados con rayos X o fósforo radiactivo que en los tratados con otros medios. Incluso el empleo de rayos X durante el embarazo se ha sospechado que pudiera ser causa de leucemia durante la infancia. La leucemia mielógena, aguda o crónica, es el único tipo de leucemia que parece provocado en el hombre por radiación.

C) Posible origen racial o familiar; se ha descrito una especie de leucemia familiar, tomando como base el hecho de la aparición de esta enfermedad en varios miembros de una familia y también se han dado casos de incidencia en ambos gemelos idénticos (monocigóticos), lo que nos lleva a pensar en la posibilidad de un factor hereditario.

A pesar del estudio del danés Videbaek, en que se demuestra una incidencia familiar de 8%, no ha tenido mucho interés el estudio de las posibilidades hereditarias de la leucemia. Es muy

factible aseverar que dicha incidencia familiar bien pudiera deberse a un origen racial, ya que algunos estudios pretenden demostrar cierta inclinación leucémica de algunos grupos étnicos, - como la raza Judía; pero tomando en cuenta que dicha hipótesis sea fundada en estadísticas, puede ser posible la veracidad de tales juicios.

#### D) Posible etiología genética.

Hasta hace poco se pensó en la aparición de neoplasias sangüneas en niños con mongolismo, - como un ejemplo especial de la relación hereditaria de la leucemia, debido principalmente a que se creía que en el par # 21 de cromosomas, donde se presenta la Trisomía de Down o Mongolismo, - aparece incompleto uno de los elementos. Debido a la presencia de este fenómeno en la leucemia - granulocítica crónica, se ahondaron las investigaciones al respecto, concluyendo que el par -- afectado era el # 22 y se le llamó cromosoma Filadelfia; Ph<sup>1</sup>. La existencia de este cromosoma es plenamente demostrable en las leucemias del tipo crónico en estudios de médula, y difícilmente en estudios de sangre o de otro tipo.

Puede la enfermedad sin embargo, acompañarse de otras modificaciones cromosómicas, como - las observadas en algunas leucemias agudas; consisten estos cambios en la existencia de un pequeño cromosoma acrocéntrico probablemente perteneciente al # 21, llamado de Christchurch; Ch<sup>1</sup>. Hasta ahora no ha sido plenamente demostrada la relación de la Trisomía de Down con la frecuencia de la leucemia, en base a dichas anomalías.

CARIOTIPOS. Nowell y Hungerford señalaron una - anomalía cromosómica en la sangre periférica de algunos pacientes con leucemia mielocítica crónica, se pensó entonces se trataba del cromosoma #

21, que había éste sufrido una traslocación; actualmente se ha demostrado por los diferentes métodos de tinción las diferencias entre el grupo # 22, que es el que se presenta en la leucemia crónica y el # 21 de la Trisomía antes mencionada.

Los nuevos estudios afirman, que la trisomía # 21 corresponde al síndrome de Down, mientras que el cromosoma # 22 Filadelfia, es el que se caracteriza por la pérdida del brazo largo en uno de sus elementos. La importancia de este cromosoma, consiste en que se acompaña a la neoplasia, antes o desde el comienzo (no se ha comprobado si la neoplasia lo produce, o éste produce a la neoplasia), este fenómeno representa además el primer cambio de este tipo.

El cromosoma Ph<sup>1</sup> es por lo común localizable en las células de médula ósea, incluyendo las que tienen hemoglobina, por lo que se ha sospechado que son éstas las que lo generan. Esta anomalía no se ha descubierto en células obtenidas de los ganglios linfáticos. En la mayoría de los cromosomas humanos las regiones que se tienen, citan cerca del centrómero; en la actualidad ha servido para mejor identificación de los grupos, pero poco se ha aclarado de la causa de estos fenómenos.

Tenemos también que la frecuencia del cromosoma Ph<sup>1</sup> en la leucemia granulocítica crónica es de 9 en 10 casos, apareciendo el cromosoma por lo regular en médula ósea. Como casos raros, se ha informado de la aparición del cromosoma Ph<sup>1</sup> antes de la presencia sintomatológica de alguna enfermedad de tipo sanguíneo, incluso llega a persistir cuando ésta interrumpe su evolución.

Debido a que gran parte de los casos, esta

anomalía suele acompañar o proceder patologías -  
sanguíneas, ha sido "relativamente" útil para el  
pronóstico de la leucemia. Algunos estudios al  
parecer han demostrado; que el cromosoma Filadel-  
fia no se hereda de una generación a otra, ya  
que no ha habido casos de presencia de éste, en  
hijos de personas con esta enfermedad; este fenó-  
meno no se presenta en todas las células del or-  
ganismo; al parecer esta aneuploidía, también -  
aparece por lesiones de multiplicación celular -  
del tipo neoplasia.

## 2.- ENFERMEDADES CAUSALES MAS FRECUENTES:

Las leucemias no siempre se presentan espon-  
táneamente, en ocasiones pueden éstas aparecer a  
causa de otro tipo de neoplasias o en fase avan-  
zada de éstas, pero corrientemente en relación -  
al hematopoyético; de tal modo son llamadas "En-  
fermedades hematopoyéticas primarias".

El linfoma es una neoplasia correspondiente  
al linfático, por lo que en seguida hacemos una  
revisión somera de éste.

Linfoma: "Término general que incluye diver-  
sas enfermedades proliferativas, probablemente -  
neoplásicas del tejido linfoide" (27).

Este término comprende a la enfermedad de -  
Hodgkin, al linfoma de linfocitos poco y bien di-  
ferenciados, linfoma histiocítico, linfoma de -  
Burkitt y otras entidades relacionadas.

Clasificación Histopatológica de los Linfo-  
mas.

(Rappaport y Lukes, 1966). (20)

### 1.- Linfocítico (De Linfocitos Bien Diferencia-

dos).

- 2.- Linfoblástico (De Linfocitos Poco Diferenciados).
- 3.- Mixto (Linfocitos e Histiocitos).
- 4.- Histiocítico (Reticulosarcoma).
- 5.- De Células Primitivas (Células Estaminales).
- 6.- De Burkitt.
- 7.- Enfermedad de Hodgkin.

A su vez, la enfermedad de Hodgkin ha sido clasificada en subvariedades:

Clasificación de Rye (Lukes y cols.):

Paragranuloma	---	Predominio Linfocítico
Granuloma	---	Esclerosis Nodular
Sarcoma	---	Celularidad Mixta
Sarcoma	---	Depleción Linfoide.

Clasificación Clínica.

La clasificación clínica de la enfermedad, en general refleja la extensión del compromiso, basándose en los hallazgos médicos y en los procedimientos de diagnóstico. Esta clasificación clínica, fue propuesta en la Conferencia de Rye en 1966 para la enfermedad de Hodgkin, aunque se ha generalizado al resto de los linfomas malignos. La clasificación se divide en cuatro etapas:

ETAPA I Enfermedad limitada a una región anatómica  
(Etapa I<sub>1</sub>) o dos regiones anatómicas contiguas

(Etapa I<sub>2</sub>) del mismo lado del diafragma.

- ETAPA II Enfermedad en más de dos regiones no contiguas en el mismo lado del diafragma.
- ETAPA III Enfermedad en ambos lados del diafragma, pero sin salirse del contenido de los nódulos linfáticos, bazo y anillo de Waldeyer.
- ETAPA IV Compromiso de la médula ósea parénquima pulmonar, pleura, hígado, hueso, piel, riñones, tracto gastrointestinal o cualquier tejido u órgano diferente a los nódulos linfáticos, bazo o anillo de Waldeyer.

### 3.- FISIOPATOLOGIA:

Este proceso leucémico tiene su inicio probablemente en una proliferación local de células neoplásicas; éstas surgen de la médula ósea. Las células tumorales son probablemente diseminadas por la corriente sanguínea, alejándose luego en los tejidos hematopoyéticos, continuando de este modo su proliferación. Esta infiltración probablemente continúa en las formas agudas de leucemia o en las fases posteriores de la variedad crónica, involucrando gran cantidad de otros tejidos del cuerpo.

Una causa fundamental de la hiperplasia de la médula ósea es la proliferación de células neoplásicas, que paralelamente provocan un aumento de volumen del bazo, hígado y ganglios linfá-

ticos. El exceso de producción celular suele aumentar la cantidad de leucocitos circulantes, siendo otra causa importante de este fenómeno la supervivencia de los leucocitos anormales; si la supervivencia es relativamente larga, una velocidad de proliferación baja es capaz de mantener una cifra alta; mas si la vida de los blastos es corta, es necesario un aumento en la producción neoplásica para mantener un número elevado de elementos circulantes.

En algunos casos de leucemia aguda, la cifra leucocitaria en circulación puede ser normal o leucopénica. El proceso se torna más activo y agudo en proporción directa al ritmo de proliferación neoplásica e indiferenciación celular; como consecuencia de esta anomalía disminuye paulatinamente el espacio para los elementos hematopoyéticos normales y se reduce el número de éstos. De aquí el origen de anemia, predisposición infecciosa por disminución de la respuesta leucocitaria, defectos de deficiencias de la gamma-globulina y trombopenia con púrpura.

Por lo general, en los procesos crónicos el tratamiento inhibe la proliferación de células neoplásicas, disminuyendo consecuentemente la cifra leucocitaria y el tamaño de los órganos afectados, restaurando la hemopoyesis normal; si bien llegan a persistir algunos signos de la enfermedad.

En la leucemia aguda, los métodos actuales de tratamiento pueden eliminar temporalmente la mayoría de las células neoplásicas, recuperando la médula ósea su actividad habitual. El enfermo necesita una constante vigilancia; la remisión se mide en meses o en término de pocos años, ya que invariablemente se desarrolla resistencia a los tratamientos.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Báez Villaseñor, José. Hematología Clínica.  
Editor Francisco Méndez Oteo. Ed. 7ma. Mé-  
xico, 1981.
- (6) Dameshek, William. La Leucemia.  
Gunz.- Barcelona. Científico Médica, 1978.
- (20) Rappaport, P. Principios de Hematología.  
Ed. 2da. Edit. Salvat. 1978.
- (27) University. Diccionario Médico Biológico.  
Edit. Interamericana. México, 1981.
- (31) Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.; Boggs, D.R.; -  
Bithell, T.C.; Athens, J.W. and Foerster.  
Clinical Hematology.  
Ed. 7th. Edit. Lea and Febiger. Phila--  
delphia Pa., 1980.

## C A P I T U L O    I V

DIAGNOSTICO

## 1.- LEUCEMIA AGUDA

Dentro del diagnóstico de leucemias agudas se incluyen aquellas formas mortalmente rápidas, prácticamente caracterizadas por la substitución de la médula ósea normal por células jóvenes indiferenciadas del tejido hematopoyético y si no son tratadas a la mayor brevedad, producen la muerte en el término de pocas semanas, a partir del inicio clínico de la enfermedad.

En las leucemias agudas el número total de leucocitos no siempre se encuentra elevado.

Para el diagnóstico de leucemia aguda, principalmente debe determinarse el número de leucocitos no maduros, en sangre periférica y médula ósea; este fenómeno se acompaña de anemia y trombocitopenia.

Aunque el cuadro sanguíneo periférico puede sugerir una leucemia aguda, todo diagnóstico debe establecerse sobre la base del examen de médula ósea, obteniéndose por punción de ésta; en ocasiones se debe diferenciar entre L.A. y una mononucleosis Infecciosa, notamos que en esta última no existe anemia, trombocitopenia y al examen faltan las células blásticas características de la primera. En la anemia aplásica se plantea, un mayor grado de dificultad, ya que en ésta como en la L.A. puede haber anemia, leucopenia, trombocitopenia, fiebre, hemorragias gingivales y hemorragias generalizadas; en ambas enfermedades se presenta además aumento de tamaño de las enclas e hipersensibilidad de éstas.

En este caso, buscamos la presencia de signos y síntomas (linfadenopatías, esplenomegalia). Estudios de médula ósea y un frotis de sangre periférica.

En la mayoría de los casos de L.A., se revela una proliferación excesiva y uniforme de células blásticas con disminución de eritrocitos, granulocitos y megacariocitos. En la leucemia monocítica, generalmente hay leucocitosis y el diagnóstico se establece por la aparición de un gran número de monocitos, el enfermo presenta también anemia y trombopenia. Al examen de médula ósea se revela también infiltración monocítica. Aunque ocasionalmente es difícil distinguir entre el tipo monocítico y el mielocítico agudo o bien subagudo, debido al carácter rápido de la enfermedad, esto no tiene importancia, ya que el tratamiento básicamente es el mismo.

**SINTOMAS Y SIGNOS:** De tipo general y consisten en debilidad, malestar, anorexia, fiebre y púrpura. Algunas manifestaciones pueden tener inicio en articulaciones, crecimiento de ganglios linfáticos o sangrado excesivo posterior a una extracción dentaria, se observan petequias en forma temprana; en las leucemias habitualmente se encuentra crecimiento del bazo, hígado y como ya se expresó anteriormente, también de ganglios linfáticos.

Suele ser frecuente el dolor óseo. Cualquier órgano puede estar afectado.

## 2.- LEUCEMIA CRONICA

La leucemia crónica en la mayoría de sus formas se caracteriza por la proliferación de glóbulos blancos anormales que, además de invadir la corriente sanguínea, tiene la capacidad de infiltrar cualquier órgano causando síntomas locales; la característica de los procesos crónicos estriba en su evolución. Algunos tipos presentan además anomalías cromosómicas. Aparte de inmadurez, las células típicas poseen algunas características que les son peculiares: los neutrófilos leucémicos poseen menor cantidad de algunos elementos constitutivos (glucógeno, fosfatasa) que las células normales o aun las de la Policitemia. La leucemia crónica es básicamente enfermedad de personas adultas, pero puede encontrarse a cualquier edad.

**LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA:** En las células mieloides adultas, es característica la aparición del Cromosoma Filadelfia.

Los síntomas son básicamente los mismos de la L.A., como puede a continuación observarse: eventualmente aparece palidez, dolor óseo, fiebre, púrpura, nódulos cutáneos, así como hemorragia y exudados retinianos. Los signos iniciales pueden consistir en sangrado de las encías y aparición de equimosis. Algunos pacientes son diagnosticados accidentalmente durante el curso de un examen rutinario. Debe pensarse en L.C. mielocítica ante enfermos que declaran astenia progresiva sin causa aparente, más aún, si hay aumento del bazo: Consecuentemente, se sospechará también de los enfermos con hipertrofia del mismo órgano, o con hepatoesplenomegalia. La forma más fácil de establecer el diagnóstico, es mediante el recuento globular y examen de sangre periférica, con ayuda de aspiración de la médula

ósea. Una cifra persistente de leucocitosis, - sin esplenomegalia suele constituir un signo premonitorio, por lo que debe vigilarse constantemente. Siempre que se sospeche de cualquier tipo de leucemia, deben tenerse en cuenta otros factores que también pueden producir leucocitosis como infecciones, reacciones leucemoides a éstas o a Cáncer y Mononucleosis Infecciosa.

LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA: El diagnóstico en ocasiones se complica con el de otras enfermedades; eventualmente, puede ser difícil distinguir entre una Linfocitosis leucémica y otra de origen diferente; también se llega a confundir con la Mononucleosis Infecciosa, en ésta, los linfocitos aparecen con aspecto normal, dimensiones variadas y de gran volumen; en cambio, en la L. Linfocítica crónica se ve gran cantidad de linfocitos pequeños y formas malteñidas. Resulta difícil también establecer un diagnóstico diferencial entre Linfosarcoma y una etapa temprana de la variante linfocítica crónica; en este caso, - si la linfocitosis en sangre periférica es variable y no involucra médula ósea, se sospechará de linfoma. Se sospecha de leucemia linfocítica crónica, en enfermos con debilidad crónica y linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas generalizadas o poco comunes. Por lo general, el diagnóstico se puede obtener por examen de sangre periférica, pero siempre es preferible corroborar con aspiración de médula ósea; también es necesaria la biopsia de algún ganglio hipertrofiado en caso de que lo haya, para poder diferenciar de un Linfoma (no obstante, se puede confundir con Linfosarcoma, como ya se explicó).

### 3.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL; LEUCEMIA AGUDA

#### BASES PARA EL DIAGNOSTICO:

- Debilidad, malestar, anorexia y dolores óseos o articulares.
- Palidez, fiebre, petequias, crecimiento de ganglios linfáticos y esplenomegalia.
- Leucocitosis: formas inmaduras y anormales de glóbulos blancos en médula ósea y en sangre periférica.
- Anemia y trombocitopenia.

La combinación que suele presentarse de anemia, trombocitopenia y proliferación en médula ósea de células inmaduras, se dice que es patognomónica de la leucemia; sin embargo, la leucocitosis puede existir, o no. Eventualmente, se observan petequias en la Púrpura Trombocitopénica Idiopática o en la Anemia Aplástica, pero en estas no hay hipertrofia de los ganglios linfáticos del hígado o bien, del bazo. En otras enfermedades como la Mononucleosis Infecciosa, la Enfermedad de Hodgkin o Linfomas, llega a aparecer esplenomegalia e hipertrofia ganglionar, pero el resto de elementos hemopoyéticos son normales (médula ósea, eritrocitos y plaquetas en sangre periférica). Se ha informado de marcada linfocitosis en la Tos ferina y en la Linfocitosis Infecciosa, mas en estos casos los leucocitos son maduros y el número de plaquetas y eritrocitos es normal. Otras afecciones parecidas al cuadro de leucemia, son algunos tumores malignos del tipo de Neuroblastoma, Osteosarcoma y Cáncer metastásico; éstos pueden causar dolores óseos, anemia y leucocitosis, sobre todo si existe invasión de la médula ósea. Finalmente, la Mielofibrosis es otra enfermedad capaz de crear

confusiones, debido a que el crecimiento esplénico se asocia con menores grados de leucocitosis y una médula ósea fibrótica; aquí no aparece el cromosoma Ph<sup>1</sup>.

Básicamente, cualquiera de los distintos tipos de células sanguíneas puede originar procesos neoplásicos. Algunos tipos de leucemia, probablemente porque pertenecen a tipos celulares más predominantes son frecuentes. A continuación, se expone el tipo celular original de cada variedad leucémica:

#### VARIETADES AGUDAS COMUNES

Leucocitosis, células Indiferenciadas (hemocitoblastos) .....	Leucemia aguda de células indiferenciadas.
Granulocitosis (neutrófilos) .....	Leucemia mieloblástica.
Monocitos .....	Leucemia monocítica.

#### GENEROS POCO COMUNES DE EVOLUCION VARIABLE

Granulocitos (eosinófilos) .....	Leucemia eosinófila.
Granulocito (neutrófilo), con muy pocas formas inmaduras; parecido al del tipo mieloblástico .....	Leucemia neutrófila.
Granulocitos (basófilos).	Leucemia basófila.
Células plasmáticas .....	Leucemia plasmocítica.

Eritroblastos .....	Leucemia eritroblástica, Eritroleucemia o Síndrome de Di Guglielmo.
Megacariocitos .....	Leucemia megacariocítica.
Células reticulares .....	Leucemia de células reticulares.

En las variantes crónicas, las células neoplásicas corresponden a las ya mencionadas como agudas, pero la evolución de la enfermedad es más lenta. Para mejor comprensión, son las células originales nuevamente repetidas:

Granulocitos .....	Leucemia mielocítica, mielóide o mielógena.
Linfocitos .....	Leucemia linfóide o linfógena.
Monocitos .....	Leucemia monoblástica.

#### 4.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL; LEUCEMIA CRONICA

##### A) Leucemia mielocítica crónica.

##### BASES PARA EL DIAGNOSTICO:

- Debilidad, lassitud, fiebre, molestias abdominales.
- Esplenomegalia indolora.
- Leucocitosis inexplicable, glóbulos blancos inmaduros en médula ósea y en sangre periférica.
- Anemia.

Es común encontrarse en las reacciones leucemoides debidas a infecciones o cáncer metastásico, con que los eosinófilos y basófilos se encuentran disminuidos, y la médula es menos hiperplásica. En la mielofibrosis la hipertrofia del bazo se asocia con menores grados de leucocitosis, tal como se trató en el diagnóstico diferencial de la leucemia aguda.

B) Leucemia linfocítica (crónica).

BASES PARA EL DIAGNOSTICO:

- Palidez.
- Crecimiento de ganglios linfáticos superficiales.
- Linfocitosis absoluta en adultos.

Va que es posible observar un crecimiento ganglionar semejante en el Linfoma y Mononucleosis Infecciosa, la diferenciación más sencilla se hará por un frotis de sangre.

En casos de Tos ferina o Linfocitosis Infecciosa, es posible encontrar cuentas de 50-100 mil linfocitos/mm<sup>3</sup>. En algunas tuberculosis con reacciones leucemoides linfáticas moderadas, la cuenta es de 20-30 mil leucocitos/mm<sup>3</sup>.

Es también posible encontrar crecimiento ganglionar, además de en los casos anteriormente mencionados, en Sífilis, Carcinomatosis, Hipertiroidismo, Brucelosis, Toxoplasmosis y Lupus Eritematoso. En la enfermedad de Hodgkin el crecimiento ganglionar es por lo general asimétrico o sólo en un único sitio.

## BIBLIOGRAFIA

- (3) Bhaskar, S.N. Patología Bucal.  
Edit. El Ateneo. Impreso en Argentina, -  
1978.
- (4) Blankiston. Diccionario Breve de Medicina.  
La Prensa Médica Mexicana, S.A. Ed. en Es  
pañol. Traducida de la Tercera en Inglés,  
1978
- (8) Dornal. Diccionario de Ciencias Médicas.  
Tomos I, II. Ed. 5ta. Edit. El Ateneo, -  
1981.
- (11) Grispan, David. Enfermedades de la Boca.  
Edit. Mundi. Tomos I y III.
- (13) Hayes, L.V. Diagnóstico Clínico de las En  
fermedades de la Boca.  
Unión Tipográfica. Ed. 2da. Edit. Hispa-  
noamericana, 1978. México.
- (17) Lester W. Burket. Medicina Bucal.  
Ed. 6ta. Edit. Interamericana, 1978. Mé-  
xico.
- (23) Sidney S.B.; Serio F. Acute Monocytic -  
Diagnosed in a Patient referred because of  
gingival Pain.  
J. Am. Dent. Assoc. 1981 Dec; 103(6):886-7.
- (33) Zegarelli V. Edward, Kutscher H. Austin, -  
Hyman A. Georg. Diagnóstico en Patología  
Oral.  
Edit. Salvat.

## C A P I T U L O     V

MANIFESTACIONES CLINICAS

La exposición de las manifestaciones clínicas de la leucemia en este caso no presenta mayor problema, ya que a lo largo de esta tesis se ha ido desarrollando; por esta razón, juzgamos que no tiene caso repetir las todas. A continuación, presentamos algunos detalles más, como complemento:

1.- LEUCEMIA AGUDA; los signos suelen por lo regular presentar variaciones según la etapa de la enfermedad que se trata; más adelante trataremos la evolución de las manifestaciones en relación a la plaquetopenia, o disminución de elementos sanguíneos principalmente coagulantes.

Sabemos pues, que es por lo regular un aumento patológico de los leucocitos, la causa de los procesos leucémicos. Estas células infiltran gran variedad de órganos del cuerpo provocando ya en etapas avanzadas, manifestaciones y síntomas de los más irregulares. Prácticamente se puede afirmar que un enfermo de leucemia, está predispuesto a adquirir diversas enfermedades. Por lo general, las manifestaciones primarias van perdiendo su identidad, al ir apareciendo con la evolución patológica nuevas complicaciones.

En la leucemia aguda, los signos patognómicos se desvirtúan más rápidamente dada la evolución igual de la enfermedad. Sin embargo, hay manifestaciones que son constantes durante el proceso, como las petequias, equimosis o bien, las hemorragias (que van de gingivales a genera-

les); las primeras van aumentando sus zonas de incidencia en relación de la plaquetopenia existente. Existe el mismo problema con otros órganos. La anemia casi siempre será signo de la leucemia, en cualquiera de sus etapas. Los enfermos eventualmente al comienzo, presentan ictericia marcada, pero hacia la culminación de la enfermedad este fenómeno suele ser bastante común; ésta aparece cuando hay infiltración hepática.

La leucemia aguda comienza algunas veces como un proceso aparentemente infeccioso, de iniciación brusca, con fiebre alta e infección secundaria de boca.

El paciente presenta dolores articulares que conducen a un diagnóstico de fiebre reumática aguda. La trombocitopenia es también causante de petequias, equimosis y hemorragias en boca, nariz, riñones e intestino. Suele ser frecuente en un principio, un ligero aumento de tamaño del hígado, bazo y ganglios linfáticos. La enfermedad también llega a tener un comienzo más insidioso, con debilidad progresiva y palidez.

2.- LEUCEMIA CRÓNICA; la enfermedad puede existir durante mucho tiempo, incluso con un número elevado de leucocitos y aumento de tamaño del bazo y ganglios linfáticos. Los primeros síntomas de la enfermedad provienen de los siguientes cambios: presión local por la hipertrofia de hígado, bazo y ganglios linfáticos, aumento del metabolismo, pérdida de peso, nerviosismo, diaforesis y un deterioro relativo del estado nutricional. La fiebre y hemorragias aparecen en fases avanzadas de esta variante.

La hipertrofia ganglionar es más frecuente en la L. Linfocítica crónica y menor en la Granu

locítica; en cambio, en ésta última la esplenomegalia es pronunciada. La anemia intensa en los enfermos suele ser el origen de "Disnea de esfuerzo", o sea, que ésta se produce por el más mínimo trabajo físico; por lo general, se acompaña de una sensación de tracción en el abdomen, debida a la esplenomegalia. Cuando el paciente considera por lo común, acudir al médico, suele presentar ya el siguiente cuadro: la linfadenopatía es generalizada y marcada hepatoesplenomegalia; a menudo se acompañan estos signos de anemia, diatesis hemorrágica e infecciones persistentes severas. Se puede eventualmente agregar hematemesis, epistaxis copiosa, melena masiva o hematuria persistente.

La leucemia monocítica ocasionalmente se puede diagnosticar equivocadamente; esta variedad no tiene los signos y síntomas de la leucemia en general, lo que suscita la problemática de su diagnóstico. Los sangrados gingivales recurrentes pueden llevarnos a sospechar de una enfermedad de este tipo.

#### A) Leucemia linfocítica crónica (L. Linfocítica crónica)

En ésta el comienzo suele ser tan insidioso, que se establece antes de la aparición de los síntomas prodrómicos; probablemente la molestia que más obliga al paciente a acudir al médico, es la aparición de ganglios superficiales crecidos por lo regular son más afectados los cervicales.

Algunas veces la primera molestia es con la participación de glándulas lagrimales y salivales (Síndrome de Mikulicz). La aparición de tos o disnea, puede deberse a presión local por hipertrofia de los ganglios mediastínicos.

Se han observado lesiones cutáneas al principio del proceso o en etapas avanzadas. Otros trastornos no específicos como prurito, zonas de hiperpigmentación, erupciones maculares y/o papulares, dermatitis exfoliativa y Herpes Zoster; sin infiltración leucémica en la piel, suelen ser causados por esta enfermedad. La aparición de anemia y trombocitopenia es de pronóstico desfavorable, ya que marca una etapa negativa en la enfermedad. Se informa que los enfermos con leucemia linfocítica crónica, son más susceptibles a infecciones bacterianas, en particular de tipo pulmonar; esta afinidad infecciosa se debe a la respuesta deficiente de los pacientes, por falta de estímulos antigénicos, por lo que se les trata en constante antibioticoterapia. Se han dado casos de compresión traqueal con dificultad respiratoria, aunados a un hipermetabolismo con hipertrofia ganglionar.

#### B) Leucemia mielocítica crónica (L. Mielocítica crónica)

Corresponde ésta al tipo de enfermedad que suele descubrirse en el curso de un examen rutinario; una vez declarada, los síntomas iniciales más comunes son, como en la mayoría de las leucemias: palidez, debilidad, fiebre, púrpura y algo más propio de esta variante, que es dolor en el cuadrante superior izquierdo o en la parte alta del abdomen, con descubrimiento accidental de una masa a este nivel que corresponde a esplenomegalia. El paciente se queja de una sensación de plenitud y eructos gaseosos después de comer; la pérdida de peso y diaforesis, son en particular indicativos de la actividad de la enfermedad, aunque algunas veces la primera manifestación puede consistir en una hemorragia gastrointestinal masiva en forma de melena. Otro gran grupo de enfermos acude al médico por dolor en las ex-

tremidades y en tórax posterior.

Un signo notable en la enfermedad, son las hemorragias y lesiones del tipo infiltrante en la piel. En la hepatoes plenomegalia, que es común, el hígado se presenta duro e indoloro.

Otro tipo de afección son las lesiones retinianas, como la injurgitación de las venas y zonas de hemorragias con centros blancos, en tanto que la piel y mucosas denotan palidez, no dejando de ser extraordinarias las petequias y equimosis.

Un investigador de nombre Heilmeyer, en estudios radiológicos descubrió, ciertas lesiones óseas, como la neoformación subperióstica del hueso, lesiones osteolíticas y ciertas bandas transversales de intensidad disminuida en extremos de huesos largos, quedando descartada cualquier anomalía a nivel de los maxilares, aunque sí informa de cierta alteración articular por infiltración leucémica, capaz de causar dolor persistente en el excepcional caso de haberla.

### C) Leucemia Monocítica (Aguda y crónica)

Esta forma corresponde a la descrita en 1913 por Reschad y Schilling. Hasta hace poco, la existencia de este tipo de leucemia fue puesta en duda, ya que los hematólogos consideraron los casos públicos como variantes de las ya conocidas; actualmente, ha sido aceptable la forma crónica de la leucemia monocítica prácticamente se puede considerar, como de tipo fulminante, sabiendo que tan solo su forma crónica produce la muerte del enfermo en pocos meses.

Esta versión crónica de la leucemia monocítica, ha llevado a los especialistas a definir,

que los pacientes sobreviven por lo regular, durante un periodo de seis a doce meses, y que -- aproximadamente, del 25 al 30%, de los enfermos con leucemia monocítica sufren esta variante.

En lo que se refiere a la forma aguda, puede ser de tal carácter desde su inicio, o bien, presentarse como fase terminal del tipo crónico de la misma enfermedad apareciendo súbitamente.

La primera manifestación de la enfermedad, suele ser la aparición gradual de debilidad y fatiga fácil; en otros casos, el comienzo es brusco y agudo, con fiebre alta, hemorragias y prostración. El examen físico revela palidez, crecimiento generalizado y discreto de los ganglios linfáticos, el bazo está crecido y existe hepatomegalia.

Según algunos investigadores (11), el examen físico de las encías y mucosa bucal es de -- gran utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad; en fase temprana del proceso las encías se presentan edematosas y pálidas, posteriormente se ulceran tornándose necróticas; cuando este tipo de lesión aparece, existe ya un crecimiento moderado de los ganglios del cuello.

Este tipo de leucemia, es la que presenta -- más manifestaciones orales, con marcada HIPERPLASIA GINGIVAL.

### 3.- ASPECTOS CLINICOS, ESPECIFICOS DE LA CAVIDAD ORAL

A) Sintomatología bucal; existen ciertos tipos de manifestaciones leucémicas que semejan al Escorbuto, a la Púrpura y a la hipertrofia crónica de las encías. Es de vital importancia valo-

rar la evolución de las leucemias monocítica y -  
linfocítica en relación de la cavidad oral, ya -  
que suelen desencadenar una serie de atroñas -  
gingivales.

El velo del paladar es por lo común uno de los tejidos más afectados, debido a que el pa-  
ciente casi siempre presenta complicaciones de -  
tipo bronquial, las que además de irritación en  
dicha zona, provoca edema.

Obviamente existe mayor problema cuando al-  
gún diente se encuentra en malas condiciones, -  
nos referimos con esto a la presencia de caries  
de tercer grado, que ocasionará una zona de in-  
fección en un futuro. Por esta razón, debe dar-  
se mayor atención a la cavidad oral, y más aún,  
cuando es bien sabido que la mayoría de los médi-  
cos de otras especialidades, no suelen tomar su-  
ficientemente en cuenta las complicaciones en es-  
te sitio; optimistamente opinamos que el hemató-  
logo será la excepción que trate de retirar cual-  
quier foco de infección en el paciente leucémico.

En otros casos, se presenta reabsorción --  
ósea generalizada con ausencia de la cortical al-  
veolar, espacios parodontales difusos e irregula-  
res, osteoporosis y elevación subperióstica de -  
la región mentoniana.

En algunos pacientes se encuentran articula-  
ciones dolorosas y sensibilidad en los huesos; -  
generalmente dicha sensibilidad se debe a algún  
problema patológico de infiltración de células -  
leucémicas en zonas subperiósticas, esta situa-  
ción es análoga a lo que ocurre en la boca, quan-  
do hay una gran infiltración gingival, que auna-  
da a una falta de aseo, provoca destrucción de -  
la cresta ósea y cortical alveolar.

## A NIVEL GINGIVAL:

En algunas variantes de la leucemia no suele haber cambios bucales clínicos que indiquen una enfermedad hematológica; sin embargo, llega a existir una hipertrofia gingival.

Se tiene por concepto general, que la hipertrofia gingival se debe a irritación local, en la leucemia ésta se manifiesta por una infiltración de leucocitos.

Algunos autores (21), afirman que la hipertrofia gingival es resultado de una inflamación de tipo crónica, sin la intervención propiamente de células leucémicas, ya que esta hipertrofia se presenta con las mismas características, aun en pacientes no leucémicos; sin embargo, la hipertrofia gingival en pacientes afectados de leucemia, involucra más tejido. Para ser definitivamente más precisos, aclaramos que dicha hipertrofia gingival no suele ser patognomónico de las neoplasias sanguíneas; por lo general, cuando éste se observa, puede deberse a la presencia de agentes irritantes locales, a otro tipo de complicaciones o bien, a intoxicación farmacológica (sin embargo, se presenta este fenómeno regularmente en la leucemia monocítica y más en las formas crónicas que en las agudas).

En la leucemia monocítica aparece una hipertrofia difusa de la mucosa gingival con una sobre-extensión exagerada de la encla marginal, con apariencia de una masa tumoral circunscrita en la zona interproximal.

En pacientes no controlados se ha observado la encla hipertrofiada de color rojo azulado con superficie brillante y con una consistencia moderadamente firme; su forma es muy esponjosa y --

friable, sangra con persistencia a la menor provocación e incluso espontáneamente; el tejido - llega a tornarse tan alterado y degenerado, que es un extremo susceptible a la invasión bacteriana.

Finalmente, concluimos que los cambios bucales producen alteraciones concomitantes, que -- traen como consecuencia serios problemas al paciente leucémico, como efectos tóxicos generalizados, pérdida del apetito, náuseas y una pérdida relativa de elementos sanguíneos a través de hemorragias persistentes con dolor constante. Podemos también observar que los irritantes locales y la intensidad de las complicaciones e infecciones, aportarán datos clínicos como ulceraciones, necrosis y formación de pseudomembranas defensivas. Estos se consideran cambios secundarios en la enfermedad hematológica, dado que el cuadro bucal varía según la etapa de la enfermedad.

En lo que respecta a manifestaciones propias de la leucemia, tenemos que se presentan básicamente dos tipos clásicos de lesión: por infiltración de células blásticas en tejido conjuntivo y mucosas, así como lesiones hemorrágicas, - considerándose éstas como puntos críticos de extravasación y fragilidad capilar.

B) Histopatología: el tejido conectivo se filtra de una capa densa de leucocitos inmaduros y proliferantes, cuya naturaleza específica varía según el tipo de leucemia. También se observan leucocitos maduros correspondientes a la leucemia crónica. Los capilares se encuentran injurgitados. El tejido conectivo está en su mayor parte edematoso y degenerado, el epitelio presenta diversos grados de infiltración leucocitaria con edema. Se observan frecuentemente zonas

aisladas de inflamación úlceronecrosante con una trama pseudomembranosa de fibrina, células epiteliales necrosadas, leucocitos polimorfonucleares y gran cantidad de cocos gramnegativos sobre todo a nivel laríngeo.

El infiltrado generalmente está dado por el predominio de células inmaduras leucocitarias; - tanto en la encla marginal como en la insertada.

El epitelio presenta cierta variedad de cambios, puede ser adelgazado o hiperplásico. La degeneración, junto con el edema inter e intracelular y la infiltración leucocitaria con menor que ratinización superficial, suelen ser los hallazgos más comunes.

En la encla marginal se presenta un componente inflamatorio notable: focos esparcidos de plasmocitos y linfocitos con edema y degeneración, mientras que por la parte interna se puede ver ulceración con una especie de pseudomembrana y necrosis a la vez.

El ligamento parodontal y el hueso alveolar se encuentran infiltrados de leucocitos inmaduros o maduros, principalmente el primero. En la médula ósea hay gran diversidad de cambios como áreas localizadas de necrosis, trombosis de vasos sanguíneos, infiltración de blastos en algunas células rojas y existe reemplazo de la médula grasa por tejido fibroso.

**BIOPSIA GINGIVAL.** En algunas ocasiones, mediante una biopsia gingival, es posible una detección (si no temprana, por lo menos a tiempo) de algún proceso neoplásico; éste puede ser incluso leucemia. Cuando las condiciones y complicaciones nos hacen sospechar de alguna patología sanguínea, se procede a la biopsia gingival. En la

leucemia crónica, la encía puede presentar cambios inflamatorios sin tener afección hematológica declarada; aunque suele ser útil efectuar biopsias gingivales de rutina con el objeto de controlar mejor al paciente, conociendo el grado de infiltración tisular.

En el estudio del tejido en cuestión, se observa que la irritación por la leucemia, denota alteración de los componentes en el exudado inflamatorio tanto como en el tejido, ya que en éstos las células varían cualitativa y cuantitativamente. Se aprecia también una infiltración pronunciada de células inmaduras, que en algunos casos se consideran de la forma blastocítica; generalmente es posible identificar el tipo celular predominante de la leucemia. Se presenta reducción de las células rojas sanguíneas, incluyendo los elementos inflamatorios comunes.

## BIBLIOGRAFIA

- (4) Blankiston. Diccionario Breve de Medicina. La Prensa Médica Mexicana, S.A. Ed. en Español. Traducida de la Tercera en Inglés, 1978.
- (8) Dornal. Diccionario de Ciencias Médicas. Tomos I, II, Ed. 5ta. Edit. El Ateneo, - 1981.
- (9) Dulante, A.C. Diccionario Odontológico. Ed. 2da. Edit. Mundi, 1981.
- (11) Grispan, David. Enfermedades de la Boca. Edit. Mundi. Tomos I y III.
- (14) Hernam R.P., Woodliff, H.S. Hematología - Clínica. Ed. 4ta. Edit. Salvat, 1978.
- (16) Leavell, B.C. y Thorup, Jr. O.A. Hematología Clínica. Ed. 4ta. Edit. Interamericana. México, - 1981.
- (21) Rodu B.; Gockerman J.P. Oral Manifestations of the chronic Graft-u-Host reaction. Jama 1983. Jan 28; 249(4):504-7.
- (24) Smith G. Initial Oral signs of acute Leukemia. Dent Hyg (chic) 1981 Apr; 55(4):16-9.
- (29) Varela, M.E. Hematología Clínica. Ed. 4ta. Edit. El Ateneo. Buenos Aires, Argentina. 1980.

- (30) Williams, J.W.; Beuther, E.; Erlev, A. and Rundles R.W. Hematology. Edit. Mc Graw-Hill, Book Co. New York, - USA. 1982.
- (31) Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.; Boogs, D.R.; Bithell, T.C.; Athens, J.W. and Foerstar. - Clinical Hematology. Ed. 7th. Edit. Lea and Febiger. Philadelphia, Pa., 1980.

## C A P I T U L O VI

DATOS DE LABORATORIO

Para lograr establecer un diagnóstico y una diferenciación patológica completa y precisa, es absolutamente necesario en cualquier caso, conocer el volumen o cifra de elementos normales que componen el estudio. Para un diagnóstico hemático es por lo tanto necesario un recuento de células sanguíneas, comparándolas, estableciendo así la diferenciación correcta que nos indica cualitativa y cuantitativamente la anomalía.

Las técnicas válidas más comunes para el hematólogo son:

- Estudios sobre la extracción de sangre, que puede ser capilar y venosa; extraídas por punción o venipuntura.
- Aspiración de médula ósea; en ésta se valora el grado de producción hemopoyética e infiltración patológica en caso de haberla.
- Otros métodos auxiliares son el análisis de orina, de heces y estudios sobre el metabolismo en general.

Sobre los estudios sanguíneos tenemos: la biometría hemática; que comprende la valoración de los elementos formes de la sangre, número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas, recuento diferencial de glóbulos blancos, hematocrito y determinación de hemoglobina.

A continuación, presentamos las cifras de una biometría hemática normal, ya que es el estudio básico para el diagnóstico de la leucemia.

## BIOMETRIA HEPATICA

EXAMEN	VALORES NORMALES
ERITROCITOS	Femenino -4.5-5.5 millones/mm <sup>3</sup> de sangre Masculino-5-6 millones/mm <sup>3</sup> de sangre
HEMATOCRITO	(Volumen de células aglomeradas des- pués de centrifugación). Femenino -38-46% Masculino 41-50%
HEMOGLOBINA	Femenino 12-16 g./100 ml de san- gre. Masculino 14-18 g./100 ml de san- gre.
LEUCOCITOS	5 - 10 000/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	50 - 70%
Eosinófilos	1 - 3%
Basófilos	0 - 1%
Linfocitos	20 - 40%
Monocitos	2 - 8%
TIEMPO DE PROTROMBINA:	Esta prueba se utiliza pa- ra valorar la coagulación en fase 2 y los facto- res II, V, VII, X.
TIEMPO DE SANGRADO (DUKE)	1 - 3 min.
TIEMPO DE SANGRADO (IVY)	2 - 6 min.
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA:	35 - 55 seg.
PLAQUETAS	200 000 - 500 000/mm <sup>3</sup> de sangre.

## 1.- DATOS APLICABLES A LA LEUCEMIA EN GENERAL

Se presenta tempranamente anemia normocítica normocrómica.

La cuenta de plaquetas es generalmente inferior a los 100,000 elementos por  $\text{mm}^3$ , en tanto que el número de glóbulos blancos varía de 10,000 a más de 100,000 por  $\text{mm}^3$ , produciendo en fases avanzadas marcada leucopenia.

Se pueden observar células anormales cualitativa y cuantitativamente en frotis de sangre periférica.

Mediante el laboratorio, ha sido posible encontrar los siguientes hallazgos; presentados según su evolución, tenemos:

a) Como se mencionó anteriormente, se presenta anemia que conforme la enfermedad avanza, ésta se va tornando crónica.

b) Se presenta una retracción deficiente del coágulo.

c) Tendencia a hemorragias; se puede verificar con la ayuda de la prueba positiva del torniquete.

d) Hemocitológicamente se encuentra una cifra que puede ser normal, pese a que corrientemente se consideraría elevada (100,000 leucocitos), se aprecia la participación de una célula típica (blasto de cualquiera de los tres tipos) y ninguna o alguna otra célula intermedia, hasta nivel de células adultas, como linfocitos o monocitos (por supuesto el predominio celular varía con la forma presente de leucemia).

e) El metabolismo basal se encuentra alterado.

f) Se eleva el promedio de ácido úrico y nitrógeno no proteínico; el balance de este último es negativo.

g) Existe una substitución por predominio - en la médula ósea, por blastos diferenciados o indiferenciados.

## 2.- DATOS ESPECIFICOS DE LAS FORMAS DE LEUCEMIA MAS COMUNES

### A) Leucemia aguda mieloblástica.

- Célula típica: Mieloblasto.

- Se encuentran presentes los cuerpos de Auer, que son inclusiones citoplasmáticas en forma cilíndrica y se tiñe de rojo en el citoplasma de los mieloblastos en un porcentaje de 10 a 20% de los casos; con éstos se puede excluir a la leucemia linfocítica aguda.

- Son característicos los grandes mieloblastos con cromatina inmadura, granulosa y reticulada; los nucleolos son algo indistintos.

### B) Leucemia aguda linfoblástica.

- Célula típica: Linfoblasto.

- Presenta ocasionalmente prolinfocitos.

- En médula los hematíes revelan anemia normocítica normocrónica.

### C) Leucemia monocítica, aguda o crónica.

Normalmente los monocitos (célula típica) - sólo constituyen el 3 o el 8% de los leucocitos en sangre normal; pero existiendo alteración se presenta el monoblasto como célula predominante, variablemente hay presencia de promocitos y el resto total de monocitos.

- Existe anemia normocítica progresiva y grave.

- El recuento de leucocitos es inicialmente - de 15,000 a 45,000 por  $\text{mm}^3$ , pero se han observado hasta 400,000; el número de monocitos es de - 30 a 90% del total restante.

- El tipo Naegeli es un caso raro de la leucemia mielocítica crónica, pero presenta una etapa monocítica transitoria.

- El tipo Schilling es sumamente raro, mas algunos autores opinan (31) que es una leucemia monocítica genuina.

### D) Leucemia mielocítica crónica.

- La sangre es espesa debido a la abundancia de leucocitos; después de centrifugar sangre con anticoagulante, se encuentra en capa densa y amarilla.

- Leucocitos de 100,000 a 800,000/mm , presentando formas adultas en un 30 a 70%.

- Mielocitos, del 30 al 50%.

- Blastos del 0 al 10%.

- Las formas eosinófilas y basófilas se encuentran en porcentajes bajos.

- Se presenta en algunas ocasiones el cromosoma Filadelfia.

- El metabolismo basal se encuentra elevado.

- El ácido úrico y nitrógeno no proteínico se encuentran elevados, la cifra de proteínas en plasma es baja. Lípidos elevados, el colesterol puede ser normal o bajo, el fósforo y la fosfata alcalina del suero aumentan en algunos casos.

- Desigualdad en el tamaño de los glóbulos rojos (anisociatosis).

- Estudios recientes han comprobado la existencia de hiper-hemolisis. Por el desarrollo de anticuerpos contra los eritrocitos.

Pese a que el contenido sérico de la vitamina B12 llega a estar aumentado en 10 veces aproximadamente, esto no afecta hasta cierto punto al paciente, aunque la cifra de leucocitos circulantes sea menor de lo normal.

### E) Leucemia Linfocítica crónica.

- La cuenta leucocitaria es de 100,000 a 500,000 por mm.

- Un alto porcentaje de las células (algunas veces hasta el 90%) son linfocitos maduros; son comunes en forma de "Sigma" (parecido a las curvas de la letra S).

- Precozmente la médula se observa normal; posteriormente los linfocitos constituyen el 30%

de las células presentes.

- El metabolismo basal también se encuentra alterado.

- En orina se encuentran albúmina, cilindros y/o hemates.

- Los pacientes con esta forma leucémica no presentan anomalías cromosómicas.

- Se encuentra anemia hemolítica con supervivencia reducida de los eritrocitos, frecuentemente se presenta autoinmunidad a reacciones de antígeno globulina positiva.

- Otra causa de la anemia puede ser el retardo del aprovechamiento del hierro por los hemates.

- La disminución de plaquetas suele ser común hacia las fases avanzadas de cualquier forma de leucemia.

#### HALLAZGOS DIFERENCIALES EN LAS LEUCEMIAS CRÓNICAS COMUNES

FACTOR DIAGNOSTICO	TIPO CITOLÓGICO	
	Granulocítico	Linfocítico
Edad de incidencia, máxima..	20-40 años	50-70 años
Relación Sexo M/F.....	Más en varones	3/1
Cifra leucocitos (millares)..	25-500	30-600
Recuento leucocitario.....	Desviación hacia granulocitos inmaduros.	En su mayoría linfocitos.
Hemoglobina.....	10-12 gm.	10-14 gm.

Cifras de plaquetas.....	Normal o elevada.	Normal o - disminuida.
Médula ósea.....	Hiper celular con hiperplasia gra- nulocttica.	30-98% lin- focitos.
Modificaciones orgánicas..	Hepatoesplenome- galia.	Hepatoesple nomegalia y linfoadenop- atía.
Otros hallazgos:		
Acido úrico.....	Elevado.	Normal.
Gamma globulina.....	Normal.	Con frecuen- cia dismi- nuida.
Fosfatasa alcalina granulo- cítica.....	Muy baja.	-----
Cromosoma Filadelfia.....	90% *	-----

\* En el renglón relativo a Sexo, las iniciales corres-  
ponden a Masculino y Femenino.

## BIBLIOGRAFIA

- (17) Lester W. Burket. Medicina Bucal.  
Ed. 6ta. Edit. Interamericana, 1978. Mé-  
xico.
- (20) Rapaport P. Principios de Hematología.  
Ed. 2da. Edit. Salvat. 1978.
- (25) Tocantina M. Leandro. Progresos en Hemato-  
logía.  
Edit. Científico Médica. 1981.
- (29) Varela, M.E. Hematología Clínica.  
Ed. 4ta. Edit. El Ateneo. Buenos Aires,  
Argentina. 1980.
- (30) Williams, J.W.; Beuther, E.; Erlev A. and  
Rudles R.W. Hematology.  
Edit. Mc Graw-Hill, Book Co. New York, -  
USA. 1982.
- (31) Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.; Boggs, D.R.; Bi-  
thell, T.C.; Athens, J.W. and Foerstar. -  
Clinical Hematology.  
Ed. 7th. Edit. Lea and Febiger, Philadel-  
phia, Pa., 1980.

## C A P I T U L O      V I I

PLAQUETOPENIA

El aumento de la producción celular no sólo origina anemia, sino que también provoca la disminución de defensa y elementos coagulantes en el tejido hemático (plaquetas).

La disminución notable de plaquetas es la causa principal de la aparición de hemorragias espontáneas, que se suceden primero a nivel gingival y con epistaxis recurrente, de difícil grado de control.

Tomando en cuenta que la producción normal de plaquetas es de 150,000 a 400,000/mm<sup>3</sup>, tenemos que cuando la cifra baja de 20,000 mm<sup>3</sup> el enfermo se encuentra en fase aguda o crítica; en la leucemia esto correspondería a una etapa notablemente avanzada o de carácter agudo (puede ser fase temprana, pero de evolución sumamente rápida).

Casi como regla general, debe tomarse en consideración la siguiente secuencia, para un mejor control de la leucemia,

CUANDO EL NUMERO DE PLAQUETAS OSCILA ENTRE:

100,000 y 50,000 mm<sup>3</sup>

Comienza a aparecer epistaxis y gingivorragias provocadas por ligeros agentes traumáticos o sin ellos.

Aparecen petequias en zonas expuestas de las extremidades y equimosis en los mismos sitios.

En algunos tipos de leucemia hay una hipertrofia de la encla con evolución de seis meses, alternando zonas violáceas con otras más pálidas.

Se recomienda intervención odontológica, sólo en caso de necesidad urgente y bajo control hematológico.

En caso de necesidad de intervención quirúrgica importante, debe administrarse transfusión previa de Plasma rico en Plaquetas y/o concentración de plasma hasta llegar a un número ideal.

Las epistaxis y gingivorragias comienzan a ser espontáneas o al más leve contacto.

Los signos típicos de esta etapa varían de una leucemia a otra y sobre todo en la etapa evolutiva de éstas; en el principio de la enfermedad puede presentarse esta cifra de plaquetas, pero no siempre con todas las lesiones y signos referidos.

Hacia el desenlace de la enfermedad, debido a la crisis blástica el estado del paciente es precario; la leucemia produce lesiones orales que se complican con infecciones debidas a la disminución de elementos de defensa.

Se presentan los dos tipos clásicos de lesiones orales por infiltración o hemorragias.

Las molestias del paciente se agravan debido a la formación de coágulos, en boca por las lesiones y en el velo del paladar por las epistaxis continuas; esto provoca náuseas, dificultad al hablar y respirar, la deglución se torna difícil.

Las equimosis y petequias aparecen en zonas

de contacto no traumático (Partes externas de las extremidades, tronco, etc.).

No son recomendables intervenciones odontológicas y quirúrgicas en lo absoluto.

Es necesario mantener al paciente en transfusión constante de plasma rico en plaquetas, en caso de hemorragia persistente o prolongada.

Debido a su estado, el paciente permanecerá la mayor parte del tiempo sedado (generalmente - hacia etapas finales de la enfermedad). 20,000 y 10,000/mm<sup>3</sup>.

Durante el desarrollo de la neoplasia, el paciente llega a presentar crisis de este tipo; algunas veces son reversibles si se toma en cuenta la remisión clínica del paciente, ya que de otro modo difícilmente sobrevivirla a las primeras bajas de plaquetas.

Cuando esta etapa se presenta hacia la culminación de la enfermedad, la cavidad oral se encuentra en un estado verdaderamente lastimoso; las lesiones abarcan gran parte de la boca o su totalidad, la infiltración blástica es positivamente declarada y los tejidos sangran con facilidad y constancia.

Las encías y mucosas se encuentran muy edematosas; la coloración de éstas es púrpura y con zonas necróticas oscuras, se ve casi cubierta en su totalidad por películas blanquecinas formadas de una densa placa dentobacteriana y musina producida en boca y vías digestivas como relación póstuma. El paciente, si aún está consciente no puede hablar claramente y respira con suma dificultad.

En ocasiones las encías y tejidos adyacentes se encuentran seriamente hipertrofiados debido a la retención de líquidos.

La lengua aumenta de tamaño y presenta lesiones hipersensibles.

Las infecciones se vuelven mucho más frecuentes; son comunes en la laringe y vías respiratorias, involucrando a la vez amígdalas, velo del paladar o en la boca en general. Es importante hacer notar que la cavidad oral se considera como entrada de un sinnúmero de infecciones, le siguen las vías respiratorias altas como laringe y tejidos adyacentes, inmediatamente se ven afectados bronquios y pulmones; al sistema respiratorio. Sigue el digestivo, involucrando después el resto del organismo, comúnmente en forma de septicemia.

Si el paciente ha sobrevivido a las complicaciones comunes de la leucemia, la muerte sobreviene por caquexia, "representada corrientemente en las neoplasias malignas", por paro cardíaco o respiratorio o ambos a la vez.

La disminución de plaquetas en cifra menor de 20,000 mm, produce trastornos importantes en la coagulación sanguínea, pudiendo presentarse en forma espontánea hemorragias de órganos internos, éstas pueden ser, también de origen del deceso o de complicaciones sumamente serias.

En orden de posibilidades:

Hemorragia cerebral

Hemorragia pulmonar

Hemorragia gastro-intestinal importante.

Por supuesto, no hay posibilidades de inter  
vención quirúrgica de ningún género.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Báez Villaseñor, José. Hematología Clínica.  
Editor Francisco Méndez Oteo. Ed. 7ma. -  
México, 1981.
- (14) Hernam R.P., Woodliff, H.S. Hematología -  
Clínica.  
Ed. 4ta. Edit. Salvat. 1978.
- (20) Rapaport, P. Principios de Hematología.  
Ed. 2da. Edit. Salvat. 1978.
- (30) Williams, J.W.; Beutner, E.; Erlev, A. and  
Rundles R.W. Hematology.  
Edit. Mc Graw-Hill, Book Co. New York, -  
USA. 1982.
- (31) Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.; Boggs, D.R.; Bi-  
thell, T.C.; Athens, J.W. and Foerster. -  
Clinical Hematology.  
Ed. 7th. Edit. Lea and Febiger. Philadel-  
phia, Pa., 1980.

## C A P I T U L O      V I I I

OTRAS COMPLICACIONES EN LA LEUCEMIA

## 1.- FIEBRE

Esta se produce en los enfermos, por una gran infinidad de complicaciones. En la leucemia las causas más frecuentes son: la infección y la actividad leucémica.

La fiebre es extraordinariamente común en la leucemia aguda; ocurre a veces fiebre alta en la leucemia granulocítica crónica sin que haya infección concomitante y cede con rapidez, cuando el número de leucocitos vuelve a su estado normal con un tratamiento adecuado.

En la patogenia de la fiebre en leucemias agudas y crónicas, resulta interesante pensar que ésta puede estar relacionada con el desarrollo de anticuerpos contra los leucocitos. Se ha demostrado que son frecuentes las reacciones febriles graves, después de transfusión de sangre en pacientes que ya han sido transfundidos, quedando en evidencia ciertos anticuerpos, probablemente contra los leucocitos del donador.

En gran número de casos han podido encontrarse leucoaglutininas completas en el suero de más del 50% de un grupo de pacientes que tenían escalofríos y fiebres subsecuentes a la transfusión.

Además de este mecanismo, está claro que el metabolismo basal y en consecuencia la producción corporal de calor, se encuentran aumentados en las leucemias agudas y en casi todas las formas crónicas; la elevación del metabolismo basal

bien puede deberse al aumento de proliferación y consumo de oxígeno de las células neoplásicas.

Otra complicación común al aumento de temperatura, es la infección por herpes. Más adelante se mencionan algunos fármacos que son capaces de originar inmunodepresión trayendo como consecuencia la aparición de Herpes Zoster, éste a diferencia del Herpes Simple, poco tiene que ver su origen en la fiebre; sin embargo, una vez declarado, la produce.

## 1.- EN LA CAVIDAD ORAL

### A) Lesiones provocadas por agentes extrínsecos.

a) Anemia; otro origen de las lesiones bucales durante la leucemia, es la anemia, provocada indirectamente por el aumento de células blásticas; esto trae como consecuencia una disminución del resto de elementos sanguíneos. Resulta interesante saber que los blastos no tienen función útil en la hemapoyesis, debido a que son células inmaduras, de corta supervivencia, sin función específica e inútiles cualitativa y cuantitativamente; esto les resta importancia hasta cierto grado, pues sólo se les toma en cuenta como dato evolutivo (en número o en porcentaje) y para diagnóstico e identificación de la variante leucémica. Se debe tomar además en cuenta que es de mayor importancia para la vida del paciente, el resto de elementos útiles y su buen funcionamiento, que los "Blastos", a menos de tener un auténtico motivo útil de estudio.

Por esta razón, en los estudios hemáticos que se hacen en pacientes leucémicos, una vez diagnosticada la enfermedad solamente suscriben

un renglón a llenar: "BLAST CELLS" o en español "BLASTOS", que se cuenta en porcentaje del total sanguíneo. El resto de dicho estudio corresponde a los elementos normales ya conocidos.

Como factor común en las leucemias, suelen en determinado momento originar, debido al aumento de producción blástica, una baja en número, de los elementos hemáticos restantes, lo que da lugar a una anemia secundaria; ésta en combinación de plaquetopenia, coadyuvan a la aparición de lesiones orales. Dichas lesiones tienen posteriormente su fase aguda, en cuanto se complican con un sinnúmero de infecciones comunes a la leucemia.

b) Estados carenciales; más adelante se hará exposición de las diferentes complicaciones provocadas por la intoxicación de fármacos; en el tema siguiente se presentan algunos estados carenciales causados por la quimioterapia clásica de las neoplasias sanguíneas:

En la leucemia aguda las lesiones orales típicas de dicha enfermedad llegan a complicarse con la deficiencia de algunos complejos, que produciendo ciertas carencias aumentan indirectamente la proliferación bacteriana y la sensibilidad del paciente.

Las lesiones orales suelen tornarse purpúricas, e infectadas por gran variedad de microorganismos y micosis, sobre todo cuando se han administrado antibióticos y cortisona simultáneamente. Tomando como base el aspecto morfológico, no es posible diferenciar correctamente las lesiones provocadas por los fármacos, de las ulceraciones purpúricas con infección, clásicas de la fase avanzada de la leucemia aguda; sin embargo, las lesiones originadas por la neoplasia me-

joran con la remisión clínica, mientras que las provocadas por fármacos como Aminopterina mejoran notablemente con la administración de ácido fólico, notándose el efecto rápidamente.

Durante el desarrollo de la leucemia, algunos autores han descrito una lesión caracterizada por descamación irregular de la mucosa de la lengua y boca, que produce pequeñas placas blanquecinas sobre un fondo de color mate púrpura, - informando que éste mejoró con la administración de Piridoxina.

Un estado carencial importante, es el provocado por la Desoxipiridoxina, que es antagonista de la vitamina B<sup>6</sup>; se observó que en un grupo de enfermos se produjo Eritema con atrofia de la lengua y queilosis con estomatitis angular ocasionales con participación de la mucosa bucal, - así como fenómenos eritematosos difusos o en placas. Más comúnmente se presentó dermatitis seborréica, comenzando en pliegues nasolabiales con extensiones sobre el resto de la cara.

En algunos casos de deficiencia de Biotina, las alteraciones linguales variaron entre: la lengua geográfica, la atrofia general de las papilas linguales y la atrofia marginal.

La carencia de ácido fólico provocada por Aminopterina suele causar dolor intenso y úlceras en boca y lengua.

Dichas lesiones comienzan en forma de placas eritematosas en mucosa bucal o enclavadas; esfacelándose el epitelio bucal superficial, aparecen úlceras que extendiéndose llegan a afectar el resto de la cavidad oral.

c) Otras causas.

En pacientes con cualquier tipo de leucemia aguda o subaguda, anemia hipoplástica grave, neutropenia maligna o trombocitopenia, pueden observarse en las encías dolorosas y tumefactas de las que escurre constantemente sangre; generalmente, las lesiones son de tipo infiltrativo o hemorrágico, como ya antes se ha mencionado.

La hemorragia hacia los tejidos depende de la trombocitopenia acompañada de lesiones capilares; el rubor, la ulceración y la tumefacción de la desorganización de las barreras contra la infección. En la mayoría de las leucemias hay un aumento de alguno de los componentes, no obstante un aumento de este tipo no provee mayores defensas al organismo y en cambio, disminuye las existentes.

En la infección secundaria y la ulceración, la lengua se torna dolorosa y mal oliente, debido al aumento de la placa bacteriana entre otros factores; sobre todo en estados neutropénicos, pudiendo haber inflamación (no en fase avanzada), tumefacción, ulceración y necrosis graves en boca, faringe y amígdalas (Angina Agranulocítica). Las úlceras necróticas o nomas pueden destruir muchos tejidos, de manera que en ocasiones se forma una fístula y la lesión puede manifestarse al exterior de la mejilla.

En la leucemia monoblástica aguda y eventualmente en otras formas agudas, la infiltración de los tejidos de las encías con células neoplásicas, es la causa parcial de la necrosis y tumefacción que suelen observarse.

No deben menospreciarse las complicaciones que puede originar un tercer molar en cualquiera

de sus situaciones anómalas; debido a la infiltración blástica. En fases avanzadas existe predisposición a inflamaciones, entre ellas la pericoronitis, la cual una vez que ha complicado alguna infección, siguiendo la vía habitual de entrada de éstas, llega a afectar las amígdalas y larínge; posteriormente, puede desencadenar complicaciones respiratorias importantes como bronconeumonía.

### B) Moniliasis o candidiasis:

Esta enfermedad se encuentra frecuentemente en la boca de pacientes leucémicos, debido a la disminución de la resistencia tisular y a un desequilibrio de la flora bacteriana, ya que además son pacientes tratados en constante antibioterapia. Se caracteriza por ser una infección superficial que afecta las tunicas de las mucosas, oral y de la vagina. Posteriormente, se explica cómo el uso prolongado de corticosteroides puede ser un factor para la predisposición a candidiasis.

Clinicamente se observan placas de color blanco cremoso o blanco-grisáceas.

Algunas veces el hecho de que las lesiones sean múltiples, facilitan el diagnóstico diferencial.

Microscópicamente se puede ver a través de una placa de Mueget, que las células se encuentran necróticas, queratinizadas y con una densa red del género Cándida, bajo la forma de hifas y esporas. El epitelio se encuentra destruido o densamente infiltrado por el hongo; en tanto que el tejido conectivo muestra edema, linfocitos, plasmocitos e infiltración de neutrófilos por debajo de la lesión.

Otra definición corresponde a la de Muget: "Afección caracterizada por el desarrollo en las mucosas, especialmente en la boca, de puntos o -placas blanquecinas producidas por hongos parásitos de los géneros *OIDIUM*, *MONILIA* y *SACCHARO - MYCES*. Se observa principalmente en los niños, en particular en los atrepsicos, debilitados por una larga enfermedad y en personas del mismo caso (leucemia por ejemplo). La enfermedad puede manifestarse en forma de epidemia. ESTOMATOMICO - SIS AFTAS".

### C) Gingivitis Ulceronecrosante:

Los organismos causantes son un vibrio, un bacilo (*Bacillus fusiformis*) y una espiroqueta - (*Spirochaeta vincenti* o *Spirochaeta plauti-vincenti*); algunos autores (7), opinan que el microorganismo responsable es sólo una variante de - los tres mencionados.

Las características clínicas son peculiares; el paciente presenta fiebre, linfadenopatía cervical, malestar general, las encías se presentan inflamadas, rojas, dolorosas y sangrantes, así - como necrosis en las papilas interdentarias.

Las zonas ulceradas están cubiertas por una pseudomembrana. Debido al tejido necrótico, el - paciente presenta halitosis. Este fenómeno se - encuentra más frecuentemente en pacientes con - leucemia mieloblástica; algunas veces se acompaña en forma primaria de una moniliiasis mal atendida o estomatitis en la misma condición, esto - coadyuva a la infección.

## BIBLIOGRAFIA

- (2) Bhaduri S.; Kurrle E.; Krieger D.; Pflieger H.; Arnold R.; Kubanek B.; Heimpel H. Infection Prophylaxis in acute Leukemia - Patients: Comparison of Selective and total Antimicrobial Decontamination of the Gastrointestinal Tract. Folia Haematol (Leipz) 1982; 109(3):377-89.
- (7) De Gregorio N.W.; Lee W.M.; Ries C.A. Candida Infections in Patients with Acute Leukemia: Ineffectiveness of nystatin prophylaxis and relationship Between Oropharyngeal and systemic Candidiasis. Cancer 1982, Dec 15;50(12):2780-4.
- (28) Uries-Hospers H.G.; Mulder N.H.; Sleijfer D.T.; Van Srene K. The Effect of Amphotericin B Losenges on the Presence and Number of Candida Cells in the Oropharynx of Neutropenic Leukemia Patients. Infection 1982;10(2):75-5.

## C A P I T U L O IX

FARMACOLOGIA BASICA DE LA LEUCEMIA

Hasta 1947 no existió ningún tratamiento - efectivo para la leucemia aguda, pero fue precisamente en este año, cuando se introdujeron nuevos medicamentos para el tratamiento de la Leucemia; primeramente se generalizó el uso de la Am̄nopterina, conforme se realizaron más estudios, posteriormente se encontraron fármacos con mayor efectividad, como el Metotrexate (actualmente se considera a éste como el medicamento básico para el tratamiento de la leucemia).

En el tratamiento de la leucemia se incluyen: Métodos de sostén y Terapéutica específica. En lo que respecta a los primeros, se pueden incluir fundamentalmente aquellos que no actúan directamente sobre el proceso neoplásico, pero inducen al sostén y restablecimiento del paciente; éstos pueden ser a su vez paliativos y/o coadyuvantes.

Las características del método de sostén se basa en:

- Transfusiones de paquete globular, Plasma, Plasma rico en Plaquetas.
- Antibioticoterapia selectiva para reducir complicaciones infecciosas.
- Analgésicos y sedantes.
- Existen probablemente muchos medicamentos - que bien pueden agregarse a la lista anterior, - pero no son de uso frecuente.

Antes de pasar al tratamiento específico de las variantes leucémicas, conviene saber que la actitud del Médico para con la familia es muy importante y no debe menospreciarse el factor psicológico, ya que la comprensión afectuosa y la disponibilidad para la conversación de cualquiera de las partes en relación al enfermo, suele ser de gran ayuda.

Es importante que los padres cuyos hijos sufren de leucemia sean bien informados, que durante los períodos de remisión se permita a los niños continuar con su vida cotidiana; por lo tanto, puede asistir a la escuela o incluso jugar, pero siempre sometiendo a la disciplina terapéutica.

## 1.- TERAPEUTICA ESPECIFICA DE LAS DIFERENTES FORMAS DE LEUCEMIA

Desafortunadamente hasta nuestros días, la gran mayoría de las remisiones han sido temporales y relativamente breves; sin embargo, se ha informado que en algunos casos la vida del paciente pudo prolongarse hasta cinco años, lo que nos brinda una esperanza futura de la conservación de la salud y una cura definitiva de la leucemia.

La terapia específica reúne aquellos fármacos y técnicas que tienen la capacidad de actuar directamente sobre la neoplasia, principalmente en el factor productivo.

De este modo tenemos:

- Drogas antineoplásicas.
- Radioterapia.

A continuación, se expone el tratamiento en conjunto para cada una de las formas principales de leucemia.

A) Leucemia aguda; la introducción de los - antimetabolitos constituye un adelanto en la medicina, pues aunque no curan definitivamente la enfermedad, producen remisiones en las que los - síntomas desaparecen, el enfermo se encuentra - confortable y su vida se prolonga en forma antes insospechada.

De los diferentes planes de tratamiento -- aportamos el Plan de Administración Wintrobe:

1º Si el paciente se encuentra en un periodo grave de la afección, con síntomas manifiestos, se hospitaliza y se comienza con la administración de corticosteroides del tipo de la Prednisona o algún compuesto similar hasta producir una remisión clínica (si se trata de leucemia - aguda linfoblástica principalmente).

2º Una vez conseguida la remisión, en unas seis u ocho semanas, si el paciente no se encuentra en estado crítico o bien, afectado de la forma mieloblástica, se comienza con la Mercaptopurina (la droga de elección), por vía bucal en dosis de 2.5 mg/kg. (en el adulto 150 mg por día - aprox.), teniendo un control hematológico dos veces por semana.

3º Si aparecen trastornos tóxicos importantes, se suprime el tratamiento para continuarlo a la semana, si es posible con la mitad de la dosis; en cada caso será diferente, ya sea que se encuentre en mantenimiento o al inicio del tratamiento, el paciente debe adaptarse a la terapia.

4º En caso de resistencia a la Mercaptopurina

na, se cambia a otro fármaco, ya que obviamente el paciente caerá en una fase crítica; en este caso, el primer medicamento de elección es Prednisona y la administración de Metotrexate en dosis de 5 mg/kg en adulto por día, por vía oral. Esta última droga es la de preferencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Todo tratamiento incluye, en caso de necesidad, el auxilio de los métodos de sostén.

a) Leucemia aguda linfoblástica; para una remisión inicial:

1º Vincristina (Oncovin) 0.05 mg/kg una vez a la semana, durante cuatro semanas.

2º Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> al día, por vía oral.

En algunas ocasiones, se utiliza el Metotrexate para consolidar el medicamento, administrando 15 mg/m<sup>2</sup>, oral, dos veces por semana.

Para un mantenimiento prolongado:

Mercaptopurina 2.5 mg/kg al día por vía oral --  
o Ciclofosfamida, 200 mg/m<sup>2</sup> a la semana, --  
por vía oral.

b) Leucemia aguda mieloblástica:

Ciclofosfamida 100 mg/m<sup>2</sup> por vía oral durante cuatro días.

Oncovin 2 mg una vez solamente y 100 mg al día si es necesario hasta 200 mg al día de Prednisona; los ciclos se repiten dos semanas.

El tratamiento con métodos combinados como el V.A.M.P. ha mejorado el índice de remisiones - en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda.

(Posteriormente se explican los tratamientos combinados).

B) Leucemia crónica; en la actualidad es difícil la elección del tratamiento, entre Radiaciones Ionizantes-Radioterapia, Fósforo 32 radiactivo o el uso de quimioterápicos; de cualquier modo si el paciente se vuelve resistente a un tipo de tratamiento, ello obliga a emplear otro.

a) Leucemia linfocítica crónica:

En este caso la droga de elección es el Clorambucil y la segunda es la Ciclofosfamida. La primera de estas drogas se utilizan en dosis de 100 a 200 mcg/kg, diarios, por vía oral, más generalmente de seis a doce mg; se administran durante 4 u 8 semanas, de acuerdo con el número de linfocitos en sangre.

Una vez obtenida la remisión, se suspende el tratamiento hasta nueva recada (50,000 a 100,000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ ).

b) Leucemia mielocítica crónica:

La droga de elección es el Busulfan; según algunos autores como Wintrobe, opinan que es la droga de más eficacia, siendo aun superior a las radiaciones. Se administra por vía bucal a dosis de 60 mcg/kg.

Siendo en forma general 4 mg por día, antes del desayuno. Deben efectuarse estudios hematólogicos cada 3 ó 7 días; se suspende el tratamiento cuando se ha obtenido mejoría clínica sustancial y el número de leucocitos ha descendido a  $10,000/\text{mm}^3$ , lo que sucede habitualmente a los 2 ó 3 meses.

Regularmente, a la mayoría de los pacientes se les suministra suero glucosado por vía endovenosa, por goteo; algunas veces se acompaña éste de algún tranquilizante del tipo Diazepan, 10 mg al día o bien Cloropromazina, pero ésta suele presentar grandes inconvenientes para los enfermos en estado crítico, ya que el funcionamiento tanto renal como hepático es deficiente.

C) Tratamientos combinados; estos métodos han dado buenos resultados, pero paradójicamente los buenos efectos son comparables con la toxicidad que dichas técnicas llegan a producir. Se ha tratado con la quimioterapia combinada una mayor potencialización, con el fin de conseguir un sinérgismo, pero es precisamente debido a las diferentes acciones de las drogas utilizadas, el riesgo de intoxicación.

a) V.A.M.P. Este programa consiste en la administración conjunta de Vincristina  $2 \text{ mg/m}^2$  por semana, vía intravenosa.

Metotrexate sódico  $20 \text{ mg/m}^2$  cada cuatro días por vía intravenosa.

Mercaptopurina  $60 \text{ mg/m}^2$  diarios por vía oral.

Prednisona  $40 \text{ mg/m}^2$  al día por vía oral.

El tratamiento inicial prosigue hasta obtener una remisión; luego se descansa diez días, así se efectúan 5 series de diez días con las drogas señaladas. Posteriormente no se administra ningún tratamiento, hasta que se produzca una nueva recalda.

b) B.I.K.E. Consiste en:

Primera serie de Prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> al día por vía oral y Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup> a la semana - por vía intravenosa hasta inducir una remisión.

La segunda serie, Metotrexate sódico 15 mg/m<sup>2</sup> al día por vía intravenosa, durante cinco -- días.

La tercera serie, Mercaptopurina 1.000 mg/m<sup>2</sup> al día, durante 5 días.

Cuarta serie, Ciclofosfamida 1.000 mg/m<sup>2</sup> intravenosa, una dosis. Posteriormente se repite la segunda, tercera y cuarta serie, en forma de tratamiento biccliclo.

c) P.O.M.P. El programa consiste en la administración conjunta de Prednisona 1.000 mg al día, durante 5 días, Vincristina 2 mg/m<sup>2</sup>/semana, por vía intravenosa, dos veces; Metotrexate sódico 7.5 mg/m<sup>2</sup>/día, por 5 días, intravenoso y Mercaptopurina 600 mg/m<sup>2</sup>/día, durante 5 días, esta serie se repite 4 veces más, y las 5 series se repiten mensualmente durante doce meses.

Aunque se han descrito resultados favorables con estos programas en el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, en el sentido de las remisiones, son mayores que con el tratamiento clásico; se trata de terapéuticas muy intensivas con sus inconvenientes, por lo que la atención médica debe ser muy estrecha, aunque también no existe aún una experiencia suficiente que demuestre que dichos programas tienen mayores méritos que desventajas (Wintrobe).

Actualmente el programa V.A.M.P. goza de mayor preferencia en el tratamiento de las leucemias.

## 2.- CARACTERISTICAS Y COMPLICACIONES DE LOS MEDICAMENTOS BASICOS, UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA

Hasta el presente no existe droga alguna, - salvo muy contados casos, capaz de curar el cáncer ni ninguno de los procesos malignos, y lo - único que puede conseguirse generalmente son remisiones más o menos prolongadas, con alivio - sintomático y excepcionalmente un aumento de las probabilidades vitales; por lo menos ésta, bien puede considerarse una falla de la Medicina Tradicional.

En la actualidad, los métodos terapéuticos a seguir reconocidos por la Organización Mundial de la Salud, son:

A). La acción de las drogas en el cáncer y - linfoma se estudian en las siguientes etapas (co mité de expertos O.M.S.):

- 1º Estudios clinicofarmacológico, con el - fin de determinar especialmente las reac ciones adversas.
- 2º Investigación clínica preliminar anti--- neoplásica, para establecer el tipo de - tumor susceptible a la droga.
- 3º Determinación de la dosis óptima y de la eficacia terapéutica; regresión del tu- mor y aumento del tiempo y supervivencia.
- 4º Determinación de las indicaciones y estu dios clínicos comparativos con otras dro gas.

En todos los casos se estudia la evolución clínica de los pacientes, los signos radiológi-

cos, así como se efectuarán biopsias seriadas del tumor primitivo y de sus metástasis.

B) En la leucemia se efectúan los procesos hematológicos tradicionales, tales como numeración de leucocitos, eritrocitos, etc. Examen de extendidos sanguíneos y de médula ósea por punción esternal; la droga para ser activa debe llevar una remisión del proceso, con desaparición de los síntomas, de las células leucémicas en sangre y médula ósea, con resultados más o menos normales en el examen hematológico.

## I.- DROGAS ANTINEOPLASICAS

Se puede afirmar que la labor de la O.M.S. y de los estudios de la Ciencia Médica es muy loable, en lo que respecta a las tentativas de obtener la curación de los procesos malignos, pero sabemos que en la velocidad de desarrollo y debido al desenlace fatal de dichos procesos, inevitablemente se actúa con métodos de carácter también "desesperado" o en último caso, paliativos; tales tratamientos suelen por una parte remitir o controlar las neoplasias sólo temporalmente y por otro lado, debido a la administración excesiva de drogas, a las radioterapias y otras técnicas (todo con el objeto de prolongar la vida), los métodos actuales desencadenan una serie de complicaciones e intoxicaciones, que si bien no llegan a la remisión, pueden producir hasta la muerte.

En lo que corresponde al odontólogo la problemática aumenta, debido a que las lesiones orales consecuentes de algunas neoplasias, hay que sumar las producidas por intoxicación farmacológica.

Con la denominación de agentes quimioterápi

cos antineoplásicos, se comprenden las drogas capaces de dañar las células malignas, así como las normales.

**MECANISMO DE ACCION:** Los agentes citotóxicos tienen su mecanismo de acción específico corrientemente a nivel celular; a saber:

- Inactivación o desnaturalización del ácido desoxirribonucleico, como ocurre con los agentes alquilantes, y las metilhidrazinas que lo oxidan.

- Inhibición de la formación del ácido ribonucleico a partir del ácido desoxirribonucleico, como sucede con los antibióticos antineoplásicos: Dactinomicina.

- Inhibición de la biosíntesis de los ácidos nucleicos por competición con un metabolito esencial en la formación de los mismos: Antimetabólitos como Metotrexate que es antagonista del ácido fólico, la Mercaptopurina antagonista de las purinas y el Fluoracilo antagonista de las pirimidinas.

- Inhibición de la biosíntesis del ácido ribonucleico, lo que impide la síntesis proteica: alcaloides de la Vinca Rosea como Vincristina y Vimplastina.

#### CLASIFICACION GENERAL DE LAS DROGAS ANTINEOPLASICAS

A) Agentes Alquilantes o Drogas Radiomiméticas. De uso común en las leucemias crónicas.

B) Metilhidrazinas; se usan casi solamente en leucemia linfocítica crónica, en el fracaso de otras drogas preferentes.

C) Antimetabolitos o Antagonistas Metabólicos, de uso en leucemia aguda.

D) Antibióticos Antineoplásicos. No tienen mucha preferencia en las leucemias, dado que se consideran de menor acción que otras drogas anti neoplásicas, en lo que respecta al tejido hemático.

E) Alcaloides de la Vinca o Alcaloides Vegetales. Se usan en leucemia aguda.

A) Agentes Alquilantes o Drogas Radiomiméticas.

Estas fueron las primeras drogas antineoplásicas efectivas que se usaron; actualmente continúan usándose y son aún las de mayor importancia.

Los agentes alquilantes son drogas obtenidas por síntesis; se dividen en tres grupos:

a) Mostazas nitrogenadas; éstas se derivan de las mostazas sulfuradas que se usaron en la primera Guerra Mundial como un arma terriblemente eficaz, debido a su conocida acción destructiva, sobre todo a nivel celular y en aquellos tejidos en constante proliferación, por ende los hematopoyéticos; posteriormente, el "Gas mostaza", que era su nombre, ha sido substituido por las mostazas nitrogenadas, con fines curativos.

Por sus cualidades, las mostazas nitrogenadas se clasifican en:

- Mostazas nitrogenadas alifáticas, como la Mecloretamina o Clormetina (es el compuesto más antiguo del grupo).

- Mostazas nitrogenadas heterocíclicas: Ciclofosfamida.

• Mostazas nitrogenadas aromáticas: Clorambucil y el Melfalan.

b) Etileniminas, éstas no son de gran utilidad en el tratamiento de la leucemia.

El tiopepa. Ahora en desuso por su escaso margen de seguridad.

La Triazicuona.

Estos fármacos presentan una acción semejante a las mostazas nitrogenadas pero menos potente.

c) Alquilosulfonatos; el principal exponente es el Busulfano Myleran.

En enfermedades caracterizadas por la proliferación de tejidos hematopoyéticos, estas drogas son capaces de producir remisiones importantes, tanto desde el punto de vista hematológico como clínico, en forma semejante a la radioterapia. En este sentido, las mostazas nitrogenadas y las etileniminas actúan especialmente en la leucemia linfocítica, aun en los casos de radioresistencia; en cambio, los alquilosulfonatos producen beneficios en la leucemia mielocítica, donde especialmente el Busulfano produce una disminución del número de leucocitos con desaparición de los elementos inmaduros, aumento del número de eritrocitos y del nivel de hemoglobina, disminución de la hiperplasia de la médula ósea. Generalmente, los agentes alquilantes no actúan en las leucemias agudas, salvo en algunos casos la Ciclofosfamida.

RESISTENCIA; todas las drogas alquilantes son capaces de producirla, tanto en laboratorio como en seres humanos; produce además resistencia que

mica semejante o que se transforman en sustancias análogas en el organismo, de manera que cuando el tumor se ha hecho resistente para un agente alquilante, también lo es para otros.

**ACCION INMUNOSUPRESIVA.** Los agentes alquilantes llegan a inhibir la respuesta inmunitaria, como cuando se inyectan antígenos que no dan lugar a la formación de anticuerpos.

Se observa en este proceso una destrucción del tejido linfoide, que es el lugar de formación de anticuerpos más importante. Esta acción es semejante a la que producen las radiaciones ionizantes, pero no tan potente como la provocada por Antimetabolitos, por lo que éstos son considerados como las drogas inmunodepresivas más importantes.

**INTOXICACION.** Los agentes alquilantes como todas las drogas citotóxicas, no poseen especificidad sobre las células malignas, de tal suerte que llegan a afectar los tejidos normales, por lo que es conveniente tomar precauciones en el empleo de estos fármacos, ya que además su margen de seguridad es limitado.

**Síntomas:** Las reacciones adversas se pueden dividir en precoces, que afectan mucosas en general y tardías que afectan el sistema hematopoyético principalmente. Con la Ciclofosfamida aparecen tardíamente alteraciones en aparato genital, metabólicos y alopecia.

Las reacciones precoces consisten generalmente en vómitos y náuseas, especialmente con las mostazas nitrogenadas alifáticas.

Las reacciones tardías principales comienzan a los tres días aproximadamente, cediendo

máximo a las tres semanas; éstas consisten en - linfopenia, granulocitopenia y trombocitopenia - acompañada de hemorragias en piel, encías y mucosas orales, así como aparición de petequias, --afecciones en tracto intestinal y anemia normocltica.

### B) Antimetabolitos o Antagonistas Metabólicos

Con este nombre se designa a las drogas que actúan interfiriendo en la función de un metabolito esencial, como ya se ha explicado, por un mecanismo de competencia.

Los antimetabolitos se dividen en tres grupos:

a) Antagonista o análogos del ácido fólico: Metotrexate y la Aminopterina que comienza a --caer en desuso por ser menos potente que el primero y más tóxico.

b) Antagonistas o análogos de las purinas: Mercaptopurina o Purinelhol.

c) Antagonistas o análogos de las primidinas: Fluoracilo (es el más tóxico).

En la leucemia aguda de niños y adultos los antagonistas del ácido fólico y de las purinas, son capaces de producir remisiones a veces completas, de meses y aun de años de duración de: - las células inmaduras o blastos, en la sangre periferica y en la médula ósea.

RESISTENCIA. Se ha observado el desarrollo de resistencia de las células leucémicas a los - antimetabolitos se experimentó con animales; este fenómeno es comparable al que desarrollan las

bacterias a las drogas quimioterápicas.

En el hombre la resistencia del proceso leucémico tumoral se desarrolla para todas estas drogas, siendo pues ésta la causa de su ineficiencia a la larga, en gran mayoría de casos. Tratándose de leucemia aguda, la resistencia se produce más rápido para la Mercaptopurina que para los antifólicos.

ACCION INMUNOPRESIVA. Al igual que en el resto de las drogas citotóxicas, los antimetabolitos tienen la propiedad de inhibir la respuesta inmunitaria cuando se inyectan los antígenos, debido a la falta de formación de anticuerpos provenientes de la lesión en el tejido linfóide.

La acción inmunodepresiva más potente de los antimetabolitos corresponde a la Mercaptopurina, produciendo los efectos a continuación:

1º Impide la formación de anticuerpos.

2º Suprime la memoria inmunológica; impide la respuesta inmunitaria rápida y exagerada que se produce cuando se inyecta por segunda vez un antígeno.

3º Inhibe la hipersensibilidad retardada; como la reacción tuberculínica.

En otro ramo debido a su mecanismo, la Mercaptopurina tiene acciones benéficas, como impedir la acción de rechazo en los trasplantes de riñón y de piel.

Recientemente ha aparecido otro antimetabolito, de la purina en este caso, Este es la Azatioprina, que se ha revelado más eficazmente y menos tóxica.

**INTOXICACION.** Estos medicamentos tampoco poseen especificidad sobre las células neoplásicas y ejercen su acción mayormente en el tejido hematopoyético y mucosas, que son de mayor proliferación. El Fueracilo es la droga más tóxica de este grupo, por lo que se emplea bajo estrecha vigilancia. Menos tóxico es el Metotrexate y menos aun la Mercaptopurina.

**Síntomas:** Es principalmente afectado el tracto digestivo, le sigue la piel y luego el hígado.

Las manifestaciones digestivas involucran: estomatitis ulcerosa, faringitis, anorexia, disfagia, náuseas, vómitos y diarreas, estos trastornos son más frecuentes con el Fluorecilo.

Las manifestaciones hematológicas consisten en: leucopenia, granulocitopenia, linfopenia y menos común se presenta anemia con aparición rara de megaloblastos en médula ósea y finalmente puede también aparecer trombositopenia, lo que da lugar a hemorragias en la piel y mucosas.

Trastornos cutáneos; además de las hemorragias (púrpura) aparece alopecia transitoria.

Se ha observado hepatitis con ictericia, con la administración de Mercaptopurina, que puede ser mortal si no se interrumpe el medicamento.

En la aparición de cualquiera de estos síntomas, debe ser inmediato suspenderse la administración de los fármacos, siendo la transfusión sanguínea el control más efectivo para las manifestaciones hematológicas.

Es importante saber las manifestaciones tóxicas de los antimetabolitos, son confundibles con las que presenta la leucemia aguda, por lo -

que debe tomarse en cuenta el resultado de exámenes hematológicos y de médula ósea, debiendo efectuarse éstos en forma seriada y sistemática, llegando a la conclusión de que si ha habido disminución de blastos, la droga debe suspenderse, ya que las manifestaciones pertenecen a ella; si por el contrario, los blastos son abundantes, debe cambiarse de medicamento y proseguir el tratamiento.

### C) Alcaloides de la Vinca o Alcaloides vegetales

La Vinca es la planta total desecada, correspondiente a la Vinca rosea o *Catharanthus roseus*, que crece en el sur de los Estados Unidos, en Australia y Madagascar principalmente.

Actualmente se han podido aislar aproximadamente 55 alcaloides de la Vinca, de los cuales dos son los más importantes, debido a su mejor acción antineoplásica.

De los compuestos más importantes tenemos:

a) La Vinblastina.

b) La Vincristina.

Ambas se usan como sulfatos. Tienen la propiedad de detener la mitosis en la metafase, dañando las fibras del huso mitótico. Resulta importante recalcar esta acción antimitótica, ya que se diferencia de los agentes alquilantes que llegan a actuar en la interfase.

**RESISTENCIA.** Esta droga también llega a crear resistencia.

**INTOXICACION.** Esta tampoco es una droga inocua,

pues llega a atacar tanto células neoplásicas, - como normales.

Trastornos hemáticos: consisten en leucopenia, con granulocitopenia y trombocitopenia ocasionales.

Involucra también mucosas, incluso orales, con los conocidos síntomas, éstos son más frecuentes con Vincristina.

## 2'.- HORMONAS ADRECORTICALES O CORTICOSTEROIDES (CORTICOIDES), ESTEROIDES ANTIINFLAMATORIOS

En el tratamiento de las lesiones orales - producidas por procesos malignos, el terapeuta - debe saber diferenciar entre las producidas por intoxicación farmacológica y las que origina la enfermedad; debe además tomarse en cuenta que dichas lesiones se parecen entre sí e incluso llegan a ser las mismas, de modo que solamente conociendo el total de las manifestaciones tóxicas - de cada medicamento, es posible emitir un diagnóstico diferencial entre una complicación de este tipo o un avance de la enfermedad, desde el - punto de vista clínico.

Los esteroides Adrenocorticales, Corticosteroides o Corticoides, es decir, los esteroides - con acciones semejantes a los extractos adrenocorticales, que actualmente se obtienen por síntesis, se clasifican en dos grupos principales:

A) Glucocorticoides; con acción sobre el metabolismo de los glúcidos o carbohidratos y sobre todo antiinflamatoria. Este grupo se subdivide a su vez en:

A') Hormonas naturales.

a) Corticosterona; no se emplea en terapéutica.

b) Cortisona; se usa ya poco.

c) Hidrocortisona o Cortisol; es el principal glucocorticoide secretado en la corteza suprarrenal.

B') Hormonas modificadas.

a) Prednisona o Dehidrocortisona; es éste el Glucocorticoide de mayor preferencia en el tratamiento de la leucemia, especialmente en la forma aguda.

B) Mineralcorticoides; con acción sobre el metabolismo inorgánico.

PROPIEDADES TERAPEUTICAS. Los Glucocorticoides y la Corticotropina, producen resultados notables en algunos casos de leucemia aguda, especialmente la forma linfoblástica y sobre todo en los niños, provocando una mejoría clínica en dos o tres días, que llegan temporalmente a una remisión completa, clínica y hematológica en seis semanas aproximadamente; desapareciendo fiebres, dolores y hemorragias, disminuye el tamaño del bazo, hígado, ganglios linfáticos, normalizando el cuadro hemático y aun la citología de la médula ósea.

Desafortunadamente, esta remisión es sólo transitoria (generalmente de dos semanas hasta doce meses) y el paciente se vuelve poco a poco resistente.

En la leucemia crónica los corticosteroides se usan preferentemente en la forma linfocítica, aplicando dosis semejantes a las del tratamiento de L.A. comúnmente durante tres meses, descen--

diendo luego a la cuarta parte de la administración (mientras las drogas tengan acción); de este modo puede producirse una remisión y una regresión temporaria.

## BIBLIOGRAFIA

- (16) Leavell, B.C. y Thorup, Jr. O.A. Hematología Clínica.  
Ed. 4ta. Edit. Interamericana. México, -  
1981.
- (18) Litter, M. Farmacología.  
Ed. 4ta. Edit. El Ateneo. Argentina, 1978.
- (25) Tocantis M. Leandro. Progresos en Hematología.  
Edit. Científico Médica. 1981.
- (26) Torigde S.; Hirai S.; Oitani K.; Ito M.; -  
Ihara T.; Iwasa T.; Kamilla. Application -  
of live Attenuated Measles and Mumps Vacci  
nes in Children with acute Leukemia.  
Biken J. 1981 Dec; 24(4):147-51.
- (32) White P.L. Tratamiento de los Tumores del  
Sistema Hematopoyético.  
Editado en San Francisco California E.U.A.  
1978.

## C A P I T U L O X

TRATAMIENTO DE LA CAVIDAD ORAL EN EL  
PACIENTE LEUCEMICO

Cuando la leucemia ha sido diagnosticada clínicamente, el enfermo debe someterse a terapias apropiadas; cuando éstas son aplicadas tempranamente, es posible prolongar la vida del paciente, desde luego ello también depende del tipo de leucemia, su gradiente de evolución y de la condición general del paciente.

Respecto al estado del paciente, tenemos la cavidad oral como un factor de vital importancia, en el que deben eliminarse tempranamente todos los focos de infección accesibles, ya que éstos constituirán un riesgo.

En cuanto el enfermo ha remitido clínicamente, debe prescribirse la atención odontológica como medida profiláctica haciéndose ésta bajo constante control hematológico.

Si el proceso no ha entrado en fase crítica, el paciente puede controlarse clínicamente como externo; corresponde al hematólogo y al odontólogo, convencer al enfermo de la necesidad urgente de atención dental, ya que de ésta dependerá parte de su salud. Para esta labor, debe tomarse en cuenta el estado emocional del paciente; sobre todo cuando conoce su padecimiento.

Los pacientes leucémicos adultos por lo general se encuentran enterados de la gravedad del proceso que sufren, por lo que suelen prestar mayor atención al control de la enfermedad; por lo que descuida la cavidad oral en todos sus aspectos y el desinterés en la atención odontológica.

1.- El principal problema odontológico es la eliminación de la hipertrofia gingival, el cual interfiere en la función masticatoria y consecuentemente en la alimentación; esta función se altera, debido al dolor provocado por el aumento de volumen del tejido gingival. La hemorragia gingival persistente y la alteración parodontal, son estados que demandan también la atención odontológica inmediata.

El problema gingival se torna agudo cuando la hiperplasia se extiende hasta los surcos gingivales, en los cuales se acumula la placa bacteriana y residuos alimenticios. En otros casos, la situación se agrava debido a que los enfermos eliminan de hecho el cepillado, por el traumatismo que llega a causar.

Siendo la hiperplasia gingival el principal punto a solucionar, el tratamiento se enfoca primeramente a la eliminación de placa bacteriana y residuos acumulados en la encla en torno de los dientes, haciéndose de la siguiente manera:

Primera visita: Con una torunda de algodón, saturada en agua oxigenada al 3%, se elimina la placa bacteriana y los residuos alimenticios.

En la segunda visita; que es aproximadamente 48 a 72 Hrs. después, dependiendo del estado general del paciente, se lleva a cabo un legrado, profundizando en las zonas gingivales que así lo ameriten, tratando de traumatizar lo menos posible el tejido, para evitar hemorragias importantes.

En caso de hemorragia persistente, se utiliza primero una torunda con agua oxigenada, con el fin de observar y localizar los sitios de sangrado; en caso de problema parodontal, una vez

localizado el punto sangrante, se utilizan hemos táticos como subsulfato férrico (solución de Moñ sel), acompañado de trombina en una torunda de algodón que se lleva al punto sangrante presio-- nando, luego se cubre la zona con una gasa; pos-- teriormente se coloca un apósito periodontal, - eliminando así también, el factor irritante que causa dolor.

Tratamiento del paciente en estado crítico:

1º Se elige un momento en que el nivel de - plaquetas es aceptable ( $100,000/mm^3$ ); generalmen-- te después de haber sido transfundido con Plasma Rico en Plaquetas.

2º Se practica la eliminación de placa y - andlogos, con una torunda y agua oxigenada dia-- riamente.

3º Se hacen legrados superficiales para eli-- minación de placa bacteriana adherida o un de-- tartraje en su defecto; por cuadrantes.

4º Se efectuarán legrados profundos según - necesidades, limitando las zonas para facilitar el control del sangrado, teniendo como precau-- ción la seguridad de antibioticoterapia por vía intravenosa la noche anterior y 48 Hrs. después, para prevenir septicemias.

Existen casos en que pacientes leucémicos - en constante antibioticoterapia, presentan alte-- raciones bucales como estomatitis general o afto-- sa y moniliasis infecciosa. La estomatitis y la lengua negra suelen ser alteraciones producidas por la quimioterapia; la simbiosis microbiana - anormal y la proliferación exagerada de organis-- mos patógenos inhibidos, son alteraciones tam-- bién comunes.

## 2.- TRATAMIENTO DE LA MONILIASIS

Por lo general, ningún tratamiento es efectivo mientras no se eliminen completamente los agentes causales.

Los lavados orales con solución de cloruro de sodio cada dos horas, dan alivio local y facilitan la curación.

La nistatina y anfotericina B son antibióticos eficaces en el tratamiento de la Moniliasis Infecciosa. Sus propiedades químicas y biológicas son semejantes; actúan fundamentalmente por contacto con el hongo.

La nistatina, se administra en 500,000 U, - tres al día, en tabletas o en vehículo endulzado, sostenidas en la boca y luego deglutidas; si no es aún severa la infección, se administran cien mil unidades cuatro veces al día.

Se puede administrar también: 500,000 U. de nistatina y 250 mg. de tetraciclina.

Desafortunadamente, las complicaciones de este tipo no suelen eliminarse fácilmente o de la forma descrita, dado que el paciente leucémico presenta más frecuentemente estas manifestaciones hacia el desenlace de la enfermedad; el enfermo se encuentra por lo común bajo quimioterapia constante y esto ocasionalmente llega a ser el agente causal.

Algunos de los agentes químicos que se utilizan inhiben el crecimiento celular, quizá interfiriendo con algún sistema enzimático intracelular. Algunos autores afirman que las drogas antineoplásicas también provocan el desarrollo de moniliasis, de lo que se desprende la necesi-

dad de hacer estudios conscientes del enfermo.

### 3.- TRATAMIENTO DE LA GINGIVITIS ULCERONE-- CROSANTE

El tratamiento va primariamente dirigido a la eliminación de los factores y molestias generales, posteriormente deben aliviarse el dolor y demás síntomas.

Se indica al paciente hacer colutorios con peróxido de hidrógeno al 3%, en partes iguales - con agua tibia, tomando abundantes líquidos, -- principalmente para aliviar la asialia y analgésicos para el dolor. El uso de antibióticos por vías generales, puede ser útil en estos casos, - siempre y cuando sean tolerables por el paciente.

En caso de necesidad de intervención quirúrgica, como legrado profundo, deben tomarse las - precauciones necesarias, como se indica en el capítulo VII. Si cabe la posibilidad, se hace todo el tratamiento necesario: legrado y gingivoplastia. Posteriormente se recomienda la administración de suplementos nutricionales.

### 4.- ODONTOLOGIA GENERAL EN LA TERAPEUTICA DE LA LEUCEMIA

Cuando el paciente se encuentra en fase -- avanzada y no fue atendido odontológicamente con anterioridad, el estado bucal es por lo general deficiente y con tendencias infecciosas. Lamentablemente pese a que el enfermo hubiese sido - atendido, no se pueden evitar completamente los efectos orales de la leucemia, pero es perfectamente factible disminuir la incidencia infecciosa.

Los problemas del paciente en estado crítico se limitan a molestias provocadas por las lesiones, el estado general es tan decadente, que rara vez presenta atención a odontalgias; para éstos, el malestar principal consiste en la xerostomía, esta resequedad llega a generalizarse a toda la boca cuando el enfermo ha sido recientemente radiado, una vez que cede esta anomalía es secundada por un espesamiento de la saliva, facilitando así la reproducción bacteriana. Estas molestias se evitan con colutorios de propiedad disolvente, eliminando no sólo la viscosidad de la saliva, sino que también los coágulos adheridos.

**COLUTORIOS:** Cuando la etapa es avanzada, las molestias orales pueden ser notablemente disminuidas con la ayuda de colutorios y en un momento dado, de ello dependerá gran parte de la mejoría del paciente, facilitándole el desprendimiento de coágulos en velo del paladar y cavidad oral en general, permitiendo consecuentemente, la deglución.

- Otra inconveniencia de los colutorios radica en su poco margen de toxicidad. Si tomamos en cuenta que hígado y riñones, principales órganos de asimilación medicamentosa, se encuentran seriamente dañados en esta fase.

- La solución debe ser por lo tanto, lo menos tóxica posible (aun cuando el paciente no debe ingerirla).

- Debe tener propiedades disolventes para la eliminación de coágulos y exceso de mucina.

- Debe tener buen sabor o de lo contrario puede ocasionar vómitos y hasta hemorragias del tracto gastrointestinal, debido al esfuerzo.

- Tiene que ser antiséptico, preferiblemente un agente oxigenante, de modo que disminuya con su acción la placa bacteriana que se encuentra notablemente aumentada.

- Debe ser soluble en agua, ya que es el agente más accesible, permitiendo así una solución ideal para cada necesidad.

Cuando el paciente ha sido tempranamente diagnosticado "debe por prescripción médica, recibir inmediata atención odontológica, como medida preventiva"; dicha atención dependerá siempre del tipo de leucemia presente, su evolución y del criterio del odontólogo:

A) OPERATORIA: Se limitará solamente a las piezas obturadas con amalgama, ya que es el material que reúne los requisitos para este caso: económica, "perdurable" y resistente; si se maneja correctamente no presenta recidiva, lo que es perfectamente útil en este caso.

Por profilaxis se obturarán hasta las caries más incipientes, dado que no es posible saber cuándo se presentarán las etapas difíciles de la enfermedad.

En necesidad de incrustación se hará preferentemente de oro, debido a su propiedad bacteriostática; dependiendo de una verdadera necesidad de dicha pieza.

B) EXODONCIA: Esta es la rama que tendrá mayor preferencia, sobre todo en el diagnóstico temprano de las formas agudas, y aun en las crónicas, dependiendo del criterio del terapeuta. Para cualquier intervención de este tipo, deberá siempre hacerse bajo estricto control hematológico.

C) PARODONCIA: Se harán tratamientos parodontales mientras se trate de eliminar infecciones o bolsas parodontales de cualquier género; - se harán extracciones (salvo criterio del terapeuta).

D) ENDODONCIA: El endodoncista deberá evitar tratamientos como Pulpotomías y Pulpectomías, hasta no conocer a ciencia cierta el estado del paciente, debido al gran riesgo que se corre de provocar infecciones. Se hará en fases tempranas de la enfermedad. Deberá usarse instrumental completamente esterilizado y en buenas condiciones, o de lo contrario, se expondrá al paciente a infecciones.

E) PROSTODONCIA: El cirujano dentista deberá realizar rehabilitaciones bucales; en tanto - sea posible, valorando el estado del paciente. - Dicha atención dependerá siempre del tipo de leucemia presente, su evolución y del criterio del odontólogo.

El cirujano dentista podrá colocar prótesis; parciales y totales, para proporcionar mayor -- bienestar y hacer más llevadera la vida del paciente leucémico.

F) ORTODONCIA: Dependiendo del criterio del médico, se hará sólo en caso de molestias mayores; oclusión traumática, piezas semi-incluidas, etc. (aun así es preferible la extracción).

G) LA ODONTOLOGIA INFANTIL: Será muy limitada, puesto que la leucemia en los niños suele presentarse en la forma aguda; por lo que se limitará a Exodoncia y Operatoria en fases tempranas.

H) ODONTOLOGIA PREVENTIVA: Será el eje prin

principal de acción como ya se ha explicado; ésta se divide en 5 niveles de prevención; a saber:

a) Fomento de la salud; fomentar hábitos alimenticios, higiénicos, etc.; para mantener en buen estado de salud al paciente en general.

b) Protección específica; eliminación de hábitos y técnicas de lavado, de masticación, etc. deficientes.

c) Diagnóstico Precoz y Tratamiento oportuno; es por excelencia el momento preciso de la actuación del dentista.

d) Limitación del daño; corresponde al odontólogo el mantenimiento de la salud oral en el enfermo.

e) Rehabilitación del individuo; ésta se refiere a los períodos de remisión de la enfermedad, ya que el individuo leucémico fallece irremediablemente.

Los niveles anteriores fueron establecidos por:

Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, en relación de la Odontología Sanitaria.

## BIBLIOGRAFIA

- (3) Bhaskar, S.N. Patología Bucal.  
Edit. El Ateneo. Impreso en Argentina, -  
1978.
- (10) García Amigo, Oscar. Afección de Interés  
Odontológico. Leucemia.  
Revista Española de Estomatología. Buenos  
Aires, Argentina, Págs. 203-210.
- (17) Lester W. Burket. Medicina Bucal.  
Ed. 6ta. Edit. Interamericana, 1978. Mé-  
xico.
- (22) Shafer Williams. Tratado de Patología --  
Oral.  
Ed. 3a. Edit. Salvat. 1981.
- (24) Smith G. Initial Oral signs of acute Leu-  
kemia.  
Dent Hyg (chic) 1981 Apr;55(4):16-9.

#### 4.- INVESTIGACION

## INVESTIGACION

Se revisaron expedientes clínicos del Hospital General de México SSA (Departamento de Hematología). Para la revisión de los expedientes clínicos, se diseñó una hoja (cuestionario) con los datos específicos que interesan para la información que se buscó (Anexo 1).

Se utilizó para la revisión de los expedientes clínicos un cuestionario que se aplicó a los casos de leucemia de los últimos 5 años.

Se tomó una muestra de 250 Expedientes clínicos de un total de 3,000 Expedientes Clínicos.

La elección de la muestra fue de la siguiente manera:

De cada año, se obtuvieron 50 Expedientes clínicos, dichos expedientes se obtuvieron por orden alfabético. Y fue a partir de 1979 a 1983, reuniendo un total de 250 cuestionarios.

Para dar más objetividad a esta investigación: asistimos durante 2 meses al Hospital General de México SSA (Departamento de Hematología; Hospitalización). Donde revisamos y aplicamos 40 cuestionarios a los pacientes directamente.

Además se tomaron fotografías de algunos pacientes; donde se puede observar las alteraciones bucales más frecuentes. Así como generales.

Leucemia Monocítica Aguda (Ver anexo 2).

Leucemia Mielocítica Crónica (Ver anexo 3).

5.- RESULTADOS

## RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos; tanto de la revisión de los expedientes clínicos, como de los pacientes directamente; podemos decir que la leucemia en general tiene un ligero predominio por el sexo masculino:

Sexo Femenino	45%
Sexo Masculino	60%

El tipo más frecuente de Leucemia:

Leucemia aguda; se encontró un porcentaje mayor de leucemia mieloblástica entre los 15 y 19 años. Y un porcentaje muy bajo de leucemia aguda linfoblástica.

Leucemia Mieloblástica aguda	———	80%
Leucemia Linfoblástica aguda	———	10%
Leucemia Monoblástica aguda	———	10%

Leucemia crónica; la leucemia mielocítica crónica; entre las crónicas es la que se encontró en un porcentaje mayor que las demás. Encontrando una mayor incidencia en la tercera y cuarta décadas de la vida. Entre los 30 y 45 años. En un 90%.

Leucemia Mielocítica crónica	———	90%
Leucemia Linfocítica crónica	———	10%. Es frecuente después de los 55 años.

Todas las leucemias traen alteraciones bucales, pero un tipo de leucemia que más presenta alteraciones bucales, es la

Monocítica en un 80%

Las demás en un 65%

Los tipos de complicaciones más frecuentes en cavidad oral es la Moniliasis en un 65% y la Gingivitis Ulceronecrosante en un 50%.

## 6.- DISCUSION DE RESULTADOS

## DISCUSION DE RESULTADOS

De los resultados obtenidos de la investigación; podemos afirmar con más objetividad, que la leucemia tiene un ligero predominio en el sexo masculino.

Las leucemias agudas se encontraron más frecuentemente en jóvenes. Y las crónicas se presentan más en la edad adulta.

La leucemia monocítica es la variante que presenta mayor número de manifestaciones orales.

Las lesiones orales patognomónicas de la leucemia son: gingivorragias, hipertrofias, y zonas de infiltración; las zonas más avanzadas son las mucosas.

Las complicaciones más frecuentes en cavidad oral son: la Moniliasis y la Gingivitis Ulceronecrosante. Debido a la disminución de la resistencia tisular, desequilibrio de la flora bacteriana.

## 7.- DISCUSION GENERAL

## D I S C U S I O N

Se presenta un trabajo sobre leucemia como afección de interés odontológico, enumerando las manifestaciones bucales más características que se observan en estos estados.

Se recalca la importancia que para el odontólogo representan las gingivorragias súbitas y las hiperplasias gingivales, las cuales pueden sugerir la posibilidad de una leucemia y es el odontólogo el que por su labor específica cuenta con una gran oportunidad para hacer un diagnóstico precoz y poder orientar convenientemente al enfermo, ya que a menudo un paciente leucémico se presenta al odontólogo para el tratamiento de sus lesiones bucales, sin sospechar que van más allá de lo puramente local.

## 8.- CONCLUSIONES

## C O N C L U S I O N E S

— Actualmente, a pesar de los estudios clínicos más cuidadosos y de las más completas investigaciones histológicas y bacteriológicas, el factor causal de esta enfermedad es tan profundo, que es completamente desconocido y sólo existen teorías sobre el origen de ésta.

— Debido a la diferencia de la enfermedad, en distribución y edades no es posible sostener que el origen sea el mismo.

— La frecuencia de este proceso ha aumentado en los últimos 50 años, siendo mayor la incidencia en varones. Las formas agudas son comunes en niños y jóvenes, mientras que las crónicas aparecen regularmente en adultos y ancianos.

— La leucemia es una neoplasia de cualquiera de los elementos de la fórmula blanca de la sangre y de pronóstico invariablemente fatal.

— La leucemia además de presentarse por sí sola, puede ser originada por otro tipo de enfermedad, que llegue a tener relación con el tejido hematopoyético.

— El aumento de cualquiera de los elementos sanguíneos trae como consecuencia inmediata la disminución de las células hemáticas restantes.

— Por lo regular, el enfermo de leucemia en etapas avanzadas puede presentar complicaciones, debido al carácter precario de su estado.

— La leucemia monocítica es la variante que presenta mayor número de manifestaciones orales.

— Las lesiones orales patognomónicas de la leucemia son lesiones hemorrágicas y zonas de infiltración; indudablemente las mucosas son más afectadas.

— En todo diagnóstico correcto, aun de cualquier enfermedad, es absolutamente indispensable la ayuda del laboratorio.

— La plaquetopenia es invariablemente consecuencia de cualquiera de las formas de leucemia.

— La plaquetopenia y disminución de los demás elementos propios de la coagulación, es la causa directa de casi todas las manifestaciones de la leucemia.

— Es necesaria la transfusión de Plasma Rico en Plaquetas anterior a cualquier intervención quirúrgica, por insignificante que ésta sea, más aún en etapas avanzadas.

— Entre las causas directas del deceso, más frecuentes tenemos en primer lugar la Plaquetopenia, en segundo lugar complicaciones importantes como septicemias y en tercer lugar muerte por caquexia.

— La anemia suele ser otro agente coadyuvante para las complicaciones e infecciones.

— La quimioterapia de la leucemia produce invariablemente intoxicación y complicaciones subsecuentes.

— El programa llamado V.A.M.P., es el que ha producido mayor número de remisiones, pero es en contraste altamente tóxico.

— Todas las remisiones producidas por las te-

rapias específicas son solamente temporales y de ningún modo definitivas.

— Tomando en cuenta que la cavidad oral es considerada para el especialista como la entrada de gran número de infecciones debe todo enfermo leucémico diagnosticado tempranamente, recibir atención odontológica inmediata; como prescripción absolutamente necesaria.

— La atención odontológica será constante durante toda la evolución de la enfermedad, aun en etapas terminales.

— Los tratamientos odontológicos se harán bajo criterio del terapeuta (Cirujano Dentista), siguiendo preferentemente las indicaciones del capítulo al respecto.

## 9.- PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

## PROPUESTAS Y RECOMENDACIONES

Deseamos que las siguientes propuestas sirvan para una reflexión al estudiante de odontología y al profesionalista a interesarse; en la realización de una buena Historia Clínica, que tiene como fin el Diagnóstico de enfermedades generales por medio de la exploración de la cavidad oral:

Tomando en consideración las siguientes:

- 1.- Se debe realizar la Historia Clínica correspondiente a todo paciente que solicite atención odontológica.
- 2.- El odontólogo deberá prestar atención a aquellas gingivorragias súbitas e hiperplasias gingivales; las cuales pueden sugerir la posibilidad de una leucemia.
- 3.- El odontólogo; por su labor específica cuenta con una gran oportunidad para hacer un diagnóstico precoz y poder orientar convenientemente al paciente.

10.- A N E X O S

## ANEXO 1

## CUESTIONARIO

NOMBRE DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_

SEXO \_\_\_\_\_

PADECIMIENTO \_\_\_\_\_

1.- Se presenta sangrado gingival: SI ( ) NO ( )

Espontáneo \_\_\_\_\_

Provocado \_\_\_\_\_

2.- Presenta Hipertrofia Gingival: SI ( ) NO ( )

3.- Presenta petequias: SI ( ) NO ( )

4.- Presenta Equimosis: SI ( ) NO ( )

En Encla \_\_\_\_\_

En Mucosas \_\_\_\_\_

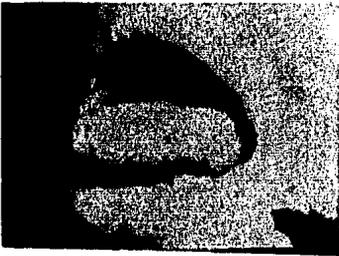
En Lengua \_\_\_\_\_

5.- Tipo de Complicaciones en Cavidad Oral:

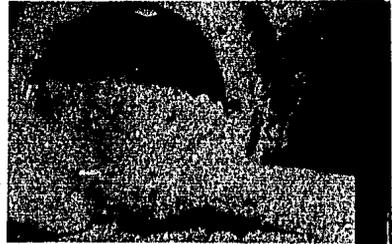
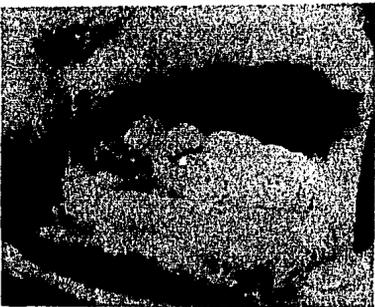
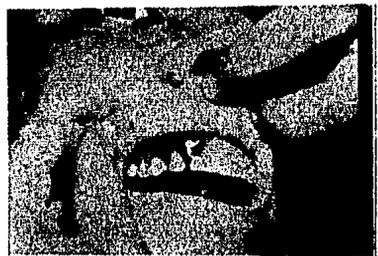
Moniliasis o Candidiasis \_\_\_\_\_

Gingivitis Ulceronecrosante \_\_\_\_\_

## ANEXO 2

ALTERACIONES MAS FRECUENTES EN CAVIDAD ORAL  
LEUCEMIA MONOCITICA AGUDA

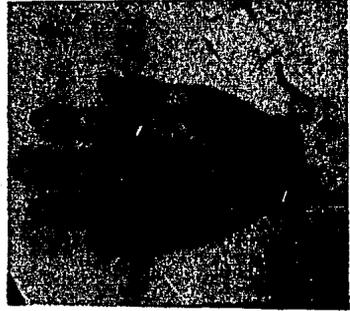
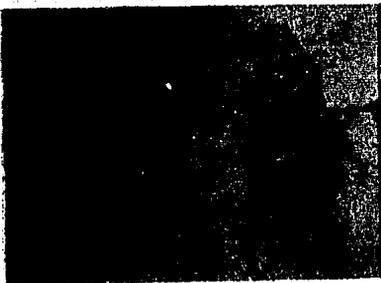
PETEQUIAS EN LENGUA

SANGRADO E HIPERTROFIA  
GINGIVALSANGRADO GINGIVAL Y  
PETEQUIAS EN MUCOSACOMPLICACION MAS FRE--  
CUENTE. MONILIASIS Y -  
NECROSIS GINGIVAL

## ANEXO 3

ALTERACIONES GENERALES MAS FRECUENTES DE  
LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA

PETEQUIAS EN MUCOSA

EQUIMOSIS EN EXTRE-  
MIDADES INFERIORES

ESPLENOMEGALIA



HEPATOMEGALIA

## 11.- BIBLIOGRAFIA GENERAL

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Báez Villaseñor, José. Hematología Clínica.  
Editor Francisco Méndez Oteo. Ed. 7ma. Mé-  
xico, 1981.
- (2) Bhaduri S; Kurrle E; Krieger D; Pflieger H;  
Arnold R; Kubanek B; Heimpel H. Infection  
Prophylaxis in acute Leukemia Patients: -  
Comparison of Selective and total Antimi-  
crobial Decontamination of the Gastrointes-  
tinal Tract.  
*Folia Haematol (Leipz)* 1982; 109(3):377-89.
- (3) Bhaskar, S.N. Patología Bucal.  
Edit. El Ateneo. Impreso en Argentina, --  
1978.
- (4) Blankiston. Diccionario Breve de Medicina.  
La Prensa Médica Mexicana, S.A. Ed. en Es-  
pañol Traducida de la Tercera en Inglés. -  
1978.
- (5) Cooper AJ; Winkelmann RK; Wiltsie J.C. He-  
matologig Malignacies Occurring in patients  
with urticaria pigmentosa.  
*J. Am. Acad. Dermatol.* 1982 Aug;7(2):215--  
20.
- (6) Dameshek, William. La Leucemia.  
Gunz.- Barcelona. Científico Médica, 1978.
- (7) De Gregorio NW; Lee WM; Ries CA. Candida  
Infections in Patients with acute Leuke-  
mia: Ineffectiveness of nystatin prophyla-  
xis and relationship Between Oropharyngeal  
and sustemic Candidiasis.  
*Cáncer* 1982 Dec 15:50(12):2780-4.

- (8) Dornal. Diccionario de Ciencias Médicas. Tomos I, II. Ed. 5ta. Edit. El Ateneo. - 1981.
- (9) Dulante, A.C. Diccionario Odontológico. Ed. 2da. Edit. Mundi. 1981.
- (10) García Amigo, Oscar. Afección de Interés Odontológico. Leucemia. Revista Española de Estomatología. Buenos Aires, Argentina, Págs. 203-210.
- (11) Grispan, David. Enfermedades de la Boca. Edit. Mundi, Tomos I y III.
- (12) Harney R. Gralmick. Classification of acute Leukemia. Ann Int. Med. 87(6):740-753. 1977 Dec.
- (13) Hayes, L.V. Diagnóstico Clínico de las Enfermedades de la Boca. Unión Tipográfica. Ed. 2da. Edit. Hispanoamericana. 1978. México.
- (14) Hernam R.P., Woodliff, H.S. Hematología - Clínica. Ed. 4ta. Edit. Salvat. 1978.
- (15) Johnson R.A.; Nausseaum B.P. Monocytic Leukemia in a 2 Year old Child. South Med J. 1982 Jan;75(1):79.
- (16) Leavell, B.C. y Thorup, Jr. O.A. Hematología Clínica. Ed. 4ta. Edit. Interamericana. México, - 1981.
- (17) Lester W. Burket. Medicina Bucal. Ed. 6ta. Edit. Interamericana 1978. Méxi  
co.

- (18) Litter, M. Farmacología.  
Ed. 4ta. Edit. El Ateneo. Argentina 1978.
- (19) O'Kennedy R; Smyth H; Corrigan A; Clyness M. Total and Surface-Located Sialic Acid Levels in Normal and Leukaemic Lymphocytes: Relationship to T and B cell nature and to Location in vivo.  
Eur J Cancer Clin Oncol 1982 May;18(5): 437-46.
- (20) Rapaport P. Principios de Hematología.  
Ed. 2da. Edit. Salvat. 1978.
- (21) Rodu B; Gockerman JP. Oral Manifestations of the chronic Graft-u-Host reaction.  
Jama 1983 Jan 28;249(4):504-7.
- (22) Shafer Williams. Tratado de Patología -- Oral.  
Ed. 3a. Edit. Salvat. 1970.
- (23) Sidney SB; Serio F. Acute Monocytic Diagnosed in a Patient referred because of gingival Pain.  
J Am Dent Assoc 1981 Dec;103(6):886-7.
- (24) Smith G. Initial Oral signs of acute Leukemia.  
Dent Hyg (chic) 1981 Apr;55(4):16-9.
- (25) Tocantins M. Leandro. Progresos en Hematología.  
Edit. Científico Médica. 1981.
- (26) Torigde S; Hirai S; Oitani K; Ito M; Ihara T; Iwasa T; Kamilla. Application of live - Attenuated Measles and Mumps Vaccines in - Children with acute Leukemia.  
Biken J 1981 Dec;24(4):147-51.

- (27) University. Diccionario Médico Biológico.  
Edit. Interamericana. México, 1981.
- (28) Uries-Hospers HG; Mulder NH; Sleijfer DT;  
Van Sxene HK. The Effect of Amphotericin B  
Losenges on the Presence and Number of Can-  
dida Cells in the Oropharynx of Neutrope--  
nic Leukemia Patients.  
Infection 1982;10(2):75-5.
- (29) Varela, M.E. Hematología Clínica.  
Ed. 4ta. Edit. El Ateneo. Buenos Aires,  
Argentina, 1980.
- (30) Williams, J.W.; Beuther, E.; Erlev, A. and  
Rundles R.W. Hematology.  
Edit. Mc Graw-Hill, Book Co. New York, -  
USA. 1982.
- (31) Wintrobe, M.M.; Lee, G.R.; Boggs, D.R.; Bi-  
thell, T.C.; Athens, J.W. and Foerstar. -  
Clinical Hematology.  
Ed. 7th. Edit. Lea and Febiger. Philadel-  
phia, Pa., 1980.
- (32) White P.L. Tratamiento de los tumores del  
Sistema Hematopoyético.  
Editado en San Francisco California, E.U.A.  
1978.
- (33) Zegarelli V. Edward, Kutscher H. Austin, -  
Hyman A. George. Diagnóstico en Patología  
Oral.  
Edit. Salvat.