



249
31.

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS E
INFECCIOSAS DE UN PACIENTE
LEUCEMICO

TESINA

QUE PRESENTAN:

ANA MARIA ROJAS CHAVEZ
ARACELI TERREROS ESPINOSA

PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANA DENTISTA

Asesor:

C.D. VICTOR MANUEL BARRIOS ESTRADA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D.F. 1997



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

A mis padres: Evaristo y María de los Ángeles:

La más grande alegría en mi vida, es el reconocer que he contado con dos personas, que me han ayudado a superarme. A mejorar, como persona en todos los aspectos, que se ven reflejados en los logros que obtengo en mi vida. Y éste, el más importante, se los debo a ustedes, gracias por su amistad, apoyo y ante todo por su amor y dedicación que han tenido para guiar mi vida. GRACIAS.

A mis hermanos: Miriam, Evaristo y Juan Carlos:

Hemos caminado por el mismo sendero conociéndonos y compartiendo cada instante de la vida. Quiero dedicarles con todo mi corazón este trabajo, a ustedes que me han apoyado y han estado conmigo de una manera incondicional.

Hugo:

Cómplices de aventuras, amigos inseparables, que ni aún con un gracias, podré expresarte todo el cariño y el agradecimiento que siento por ti.

AGRADECIMIENTOS

Dedicamos nuestra tesina a Dios, al Espíritu Santo, por haber guiado día con día nuestro camino a lo largo de estos años de estudio.

A nuestro asesor: A usted Dr. Victor Manuel Barrios Estrada, las más sinceras gracias por su interés y empeño para realizar este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres: Salvador y Lidia

Gracias a Dios por haberme dado a estos dos seres tan especiales, los cuales me apoyaron con sus bendiciones y les agradezco el haberme dado la vida.

A mis hijos e hijas, yernos, nietos y nietas:

Les agradezco el haberme apoyado sobre todo con esa comprensión y esmero, le pido al Señor que pronto puedan realizarse en todos los aspectos.

A mi Esposo:

El cual espero que Dios lo tenga en un lugar muy especial, por haber sido un hombre humanista para con todos, y gracias por todo lo que nos das pidiendo a Dios por nosotros.

Al Dr. Martín Velázquez Delgado:

Quiero agradecer por la gran motivación que me diste, no nada más el éxito es mío sino tuyo también.

Al Dr. Héctor Ortega:

Le doy las gracias por haberme orientado a saber superarme, me guió en los momentos más difíciles de mi vida, que Dios lo bendiga a usted y a su familia.

INDICE

INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO 1 ANTECEDENTES	10
1.1 Definición	10
1.2 Etiología y Epidemiología	10
1.3 Clasificación de las Leucemias	14
CAPÍTULO 2 MECANISMOS DE ALTERACION NEOPLASICA	22
2.1 Leucocitos	22
2.2 Concentraciones de Leucocitos	23
2.3 Trastornos de los Leucocitos	25
CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES CLINICAS	35
3.1 Manifestaciones Clínicas de la Leucemia Aguda	35
3.1.1 Médula Osea	35
3.1.2 Huesos y Articulaciones	37
3.1.3 Piel y tejidos blandos	38
3.1.4 Lesiones en cabeza y cuello	40
3.1.5 Manifestaciones Cardiorespiratorias	41
3.1.6 Manifestaciones Digestivas	42
3.1.7 Manifestaciones Genitourinarias	44
3.1.8 Manifestaciones Neurológicas	45
3.1.9 Alteraciones Metabólicas e Inmunológicas	46
3.2 Manifestaciones Clínicas de la Leucemia Crónica	50

3.3 Manifestaciones Bucales	51
3.3.1 Extracción Profiláctica de Terceros Molares en pacientes de cáncer	51
3.3.2 Bacteremia por Estreptococo Viridans en pacientes con Neutropenia	55
3.3.3 Granuloma Piógeno intraoral después del trasplante de Médula Ósea	61
3.3.4 Condición Oral de pacientes con Leucemia y Anemia Aplástica severa	65
3.3.5 Una relación inusual aparente entre la caries y las manifestaciones de la mucosa oral de enfermedad crónica del injerto-vs-huésped	69
CAPÍTULO 4 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	79
4.1 Leucemia aguda y crónica	79
4.2 Diabetes	82
4.3 SIDA	84
4.4 Enfermedades infecciosas	85
CAPÍTULO 5 RECURSOS PREVENTIVOS EN EL CONSULTORIO DENTAL	88
5.1 Dentista	88
5.2 Quimioterapia	93
5.3 Tratamiento	95
CAPÍTULO 6 DIRECTRICES FUTURAS	99
CONCLUSIONES	100
GLOSARIO	102
BIBLIOGRAFIA	103
HEMEROGRAFIA	104

INTRODUCCION

La leucemia es un término de origen griego que literalmente quiere decir "sangre blanca". Las leucemias constituyen un grupo de enfermedades que comparten la característica común de tratarse de proliferaciones neoplásicas de las células hematopoyéticas, con alteración de su maduración y, consecuentemente, de su capacidad funcional.

Las reacciones leucemoides también pueden implicar la entrada al torrente sanguíneo de células normales inmaduras, sin que el recuento totalmente aumente, eso tiene lugar, por ejemplo, en el caso de neoplasias que metastizan en la médula ósea.

Dando origen a los siguientes signos y síntomas:

Pueden presentar manifestaciones de anemia tales como palidez, fatigabilidad fácil y disnea de pequeños esfuerzos.

En el entorno de una infección o una coagulopatía localizándose típicamente en la mucosa bucal sobre todo en encías, destrucción de tejidos blandos que rodean las raíces dentarias, aflojamiento de los dientes, abscesos espontáneos en la pulpa dentaria, la encía presenta color rojo - púrpura ó bien pardo - amarillo oscuro, dependiendo del tipo de leucemia, necrosis de la lengua, amígdalas y la faringe.

Es por ello que el cirujano dentista debe tener los conocimientos necesarios, para lograr un buen diagnóstico

diferencial y no confundirla con alguna enfermedad como lo son, la enfermedad de Vincent, Diabetes ó Difteria.

Para confirmar ó descartar dicho diagnóstico se le debe pedir al paciente un examen de sangre.

De esta manera podremos prevenir alguna emergencia que se presente en el consultorio dental, y así no poner en riesgo la vida del paciente

CAPITULO I

ANTECEDENTES

1.1. Definición.

Las leucemias son cánceres de los tejidos hematopoyéticos, caracterizados por infiltración de sangre periférica, médula ósea y otros tejidos por células de una línea particular, generalmente linfoides o mieloides, las células afectadas pueden presentar un aspecto inmaduro que conducen a anemia, trombocitopenia y leucopenia con sus respectivas manifestaciones

1.2. Etiología.

Las evidencias abogan tanto a favor de factores ambientales como de factores genéticos en la etiología de las leucemias. Sin embargo, sólo en muy pocos casos es posible identificar un factor causal previo claramente definido

1.-Factores Ambientales:

a.-Radiaciones ionizantes: Los estudios sobre sujetos expuestos a altas dosis de radiación, demuestran claramente el papel causal de las radiaciones en la leucemia humana. El papel de la irradiación poco intensa (por ej. radiología diagnóstica) en la etiología de las leucemias sigue resultando incierto. La leucemia aguda y la leucemia mielógena crónica pueden aparecer tras irradiación. Lo habitual es que exista un periodo latente de varios años. También se ha demostrado el papel leucemógeno de las radiaciones en diversas especies animales

b.-Sustancias químicas y drogas: Se ha observado una asociación estrecha entre la exposición al benceno y el desarrollo consecutivo de leucemia. También se ha establecido una relación entre fenil-butazona, arsénico y cloramfenicol con el ulterior desarrollo de leucemia. En la mayoría de los casos, la hemopatía inicial consiste en una aplasia medular debida a la exposición a la droga.

c.-Hipoplasia de la médula ósea: La hipoplasia medular puede ser "causa" de leucemia. Este puede ser el mecanismo responsable de ciertos casos de leucemia post-irradiación. Tanto en los animales como en el hombre, una notable disminución de las células medulares hematopoyéticas predispone a su posterior transformación leucémica. Este hecho se pone especialmente en evidencia en la anemia aplásica congénita y en la hemoglobinuria paroxística nocturna en fase aplásica.

d.-Interacciones con el medio: Los factores ambientales que predisponen a la leucemia pueden ser múltiples, interactuantes, y difícilmente identificables. Un ejemplo de esta situación lo constituye el aparente aumento de leucemia infantil sólo cuando se suman varios factores de riesgo o bien factores pre-natales. Se han observado variaciones geográficas y estacionales amplias para cada tipo de leucemia. Estas observaciones podrían reflejar factores ambientales aún no identificados, que intervienen en la etiología de la enfermedad.

2.-Factores Genéticos: La existencia de una predisposición hereditaria a la leucemia ha sido sugerida por el notorio aumento de su incidencia entre los hermanos gemelos de pacientes leucémicos, en el síndrome de Down (mongolismo), en el

síndrome de Bloom, en la anemia de Fanconi, en el síndrome de Klinefelter y en la aneuploidía congénita. En los síndromes mencionados es posible que el desarrollo de la leucemia esté influido por la presencia de aberraciones cromosómicas congénitas. La propensión a la transformación vírica de los fibroblastos provenientes de sujetos con anomalías cromosómicas congénitas. La propensión a la transformación vírica de los fibroblastos provenientes de sujetos con anomalías cromosómicas, cultivados in vitro, es compatible con dicho concepto. La mayor frecuencia de leucemia entre hermanos podría relacionarse tanto con factores genéticos como ambientales. Ha sido imposible hallar un incremento en la incidencia de leucemia entre los cónyuges de pacientes leucémicos, ni en estudios de comunidades numerosas en la Estados Unidos, lo que sugiere en el caso de la leucemia no se produce una transmisión horizontal semejante a la observada en las infecciones víricas típicas. El análisis cuidadoso demuestra que la incidencia de la leucemia se encuentra dentro de la probabilidad de aparición casual. Estudios realizados en Nueva Zelandia y Japón sugieren un agrupamiento temporo-espacial de la leucemia en la infancia, pero no en la vida adulta, estos datos requieren ser profundizados. La incidencia 40 veces mayor de leucemia entre gemelos idénticos, en comparación con hermanos corrientes señala la existencia de un factor genético, que también parece deducirse del aumento de frecuencia de ciertos genotipos de HL-A entre los sujetos con LLA. Si bien en todos los tipos de leucemia se ha observado una cierta tendencia familiar, ésta resulta más causada en el caso de LLC.

3.-Factores Víricos: Se han reunido pruebas elocuentes acerca del papel de los virus ARN en la etiología de la leucemia

en animales. Es posible que agentes de este tipo también desempeñen algún papel respecto a la leucemia humana. Se han identificado virus sospechosos dentro de células leucémicas humanas mediante microscopía electrónica. El descubrimiento de la ADN- polimerasa ARN- dependiente ("transcriptasa inversa" enzima capaz de sintetizar ADN a partir de un molde de ARN, mostró el posible mecanismo de acción de los virus ARN oncogénicos. Actualmente, se están reuniendo pruebas que vinculan a los virus ARN con la leucemogénesis de células humanas.

4.-Factores Inmunológicos: Pruebas de diversa índole han sugerido que el desarrollo de neoplasias podría estar favorecido por las deficiencias inmunitarias, y que el desarrollo y progresión de tumores podría relacionarse con la capacidad inmunitaria del huésped. Se han establecido interrelaciones notables, si bien aún preliminares, entre alteraciones inmunitarias en familiares de pacientes leucémicos. También el estudio del papel de los mecanismos inmunológicos en la prevención o control de la leucemia humana, constituye un campo de intensas investigaciones.

5.-Factores interactuantes: Como sucede con la mayoría de las enfermedades, la leucemia humana puede reducir múltiples factores derivados del huésped y del medio. Las experiencias con animales han indicado que la leucemia inducida por irradiación o por agentes químicos podría estar mediada por la activación de un virus ARN latente, o bien podría requerir la intervención de otras toxas que actuarán sobre el huésped. La población japonesa expuesta a las radiaciones de las explosiones atómicas, desarrolló leucemias del tipo

correspondiente a cada subgrupo de población si bien con mayor frecuencia. Por ejemplo la LLA apareció principalmente en niños y las leucemias mielógenas acataron su típica distribución por edades. La LLC, habitualmente muy rara entre los japoneses, no pudo observarse.

Epidemiología: Las tasas de incidencia de la leucemia varían según el tipo morfológico. La frecuencia de cada tipo depende, además, de la edad, la raza, el sexo y la región. Al tratar cada tipo de leucemia se considerarán estos factores en el apartado de "Epidemiología". En términos generales, la leucemia linfocítica aguda (LLA) es una enfermedad pediátrica, la leucemia linfocítica crónica (LLC) es una enfermedad de la edad avanzada, la leucemia mielógena aguda (LMA) presenta idéntica frecuencia en todas las edades, y la leucemia granulocítica crónica (LGC) corresponde a la edad mediana. Las diferencias según el sexo son discretas en el caso de la LLC, con un significativo predominio del sexo masculino.

1.3. CLASIFICACION.

La clasificación de las leucemias se basa en las características morfológicas e histoquímicas de las células observadas en extensiones teñidas de sangre y de médula ósea.

Se presentan en dos formas principales, aguda y crónica, dependiendo de su agresividad y del grado de diferenciación de las células neoplásicas. Cada uno de estos dos grupos se clasifica de acuerdo con la línea celular afectada que predomina en la proliferación.

Si predominan las células mieloides se llama leucemia mielocítica y si son células linfoideas las predominantes al trastorno se conoce leucemia linfocítica.

Esta variedad no es sorprendente, ya que el proceso afecta a una célula hematopoyética madre, normalmente capaz de diferenciarse en múltiples direcciones. Por ello, la diferenciación parcial de las células leucémicas puede hacer que predomine un tipo celular u otro.

La siguiente es una clasificación habitual de los principales tipos de leucemia.

1.-AGUDA O POCO DIFERENCIADA.

(Predominio de células incompletamente diferenciadas):

A.-Mielogénica (LMA)

- 1.-Mielomonocítica (LMMA).
- 2.-Monocítica (LMoA).
- 3.-Eritroide.

B.-Linfoide (LLA)

C.-No clasificable

2.-CRONICA O BIEN DIFERENCIADA.

(Predominio de células morfológicamente similares a las normales):

A.-Mielogénica (LMC).

B.-Linfoide (LLC).

El término "mielo" deriva del término griego para médula. Si bien es frecuente que se emplee el término "granulocítica" como sinónimo de "mielocítica", el segundo es más adecuado, ya que expresa que todas las progenies celulares (eritroide,

granulocítica monocítica y megacariocítica) están alteradas en este tipo de leucemia. Lo correcto es llamar "granulocíticas" a las células de la serie neutrofílica, eosinofílica y basofílica que se originan en el mieloblasto (o sea, el granuloblasto), y que se diferencian en una célula terminal (o segmentada).

• **LEUCEMIA AGUDA.**

Por el momento parece existir acuerdo de un nuevo sistema de clasificación propuesto por un Comité Franco-Americano-Británico (Clasificación FAB):

M-1 Leucemia mieloblástica indiferenciada, que puede ser difícil de distinguir de la leucemia linfoblástica aguda

M-2 Leucemia granulocítica aguda, con claras evidencias de diferenciación del estadio promielocítico o más allá

M-3 Leucemia promielocítica hipergranulocítica, una variante de células altamente anormales, que forman una masa compacta con gránulos azurófilos anormales y a menudo con numerosos bastones de Auer. Esta variante se asocia a menudo a coagulación intravascular diseminada

M-4 Leucemia mielomonocítica aguda, un grupo mixto y heterogéneo

M-5 Leucemia monocítica aguda, la leucemia pura, que puede ser bien ó escasamente diferenciada.

M-6 Eritroleucemia (mielos eritromica ó enfermedad de Di Guglielmo), en el que existe una gran proporción de eritoblastos en la médula, con llamativa diseritropoyesis y a menudo con muchos eritoblastos en la sangre periférica. Otras formas de Leucemia mieloide aguda pueden tener eritoblastos anormales, y el límite puede ser arbitrario. A veces puede aparecer confusión con los síndromes dismielopoyéticos no malignos. La característica de la eritroleucemia que la distingue de otras

leucemias mieloides agudas es la presencia de gránulos PAS-positivos en los eritroblastos.

L-1 Leucemia linfoblástica aguda con células blásticas homogéneas, observada comúnmente en el niño. La gran mayoría son células nulas y la mayor parte del resto células T.

L-2 Leucemia linfoblástica aguda con morfología heterogénea en las células blásticas, se observa comúnmente en el adulto. La mayoría son células nulas algunas T, y otras B. La última representa la manifestación leucémica del linfoma linfocítico escasamente diferenciado.

L-3 Linfoma de Burkitt, un tipo de células B poco comunes con citomorfología específica.

Algunas cosas contravienen la clasificación. Se asemejan al M-1 ó al L-1, pero no pueden distinguirse con la tinción de Romanovsky, con las tinciones histoquímicas ni con los marcadores inmunológicos. Algunos consideran que representan una Leucemia aguda indiferenciada que se origina en la célula madre común en un punto antes de que se divide en cualquiera de los tipos celulares específicos. Otros piensan que representan leucemias agudas no clasificadas, que no tienen una expresión histoquímica específica o en las que dicha expresión es incompleta ó carecen de marcadores inmunológicos ó simplemente de que no reaccionan con los reactivos que actualmente se dispone. Es muy probable que ambas explicaciones tengan aplicabilidad en algunos casos. En este grupo puede encontrarse hasta el 15% de los casos de leucemia aguda.

Probablemente existe una célula madre muy primitiva con totipotencialidad para desarrollar diversos tipos de células

sanguíneas, cuya progiene en diversos puntos se ramifica en líneas celulares potenciales de diferenciación más limitadas. Se cree que la primera rama da lugar primero a linfocitos primitivos y luego a células T y B. La otra rama da lugar más adelante a una célula madre encargada de la diferenciación monocítica y la rama restante tiene capacidad para diferenciarse a granulocitos, eritrocitos y megacariocitos. Cualesquiera sean los agentes etiológicos y la patogenia de la leucemia, en cualquier punto de este proceso de desarrollo puede desprenderse una proliferación de leucemia, dando lugar a una variedad de tipos celulares leucémicos. Algunos colonos pueden más adelante de diferenciarse en transformaciones más primitivas. La metodología actual para la identificación del tipo celular en el paciente con leucemia aguda no es tan precisa, pero recientemente se han producido rápidos progresos. Tenemos esperanzas de que los mejores procedimientos citoquímicos y las nuevas técnicas de anticuerpos monoclonales que están surgiendo permitirán clasificar las leucemias agudas en forma precisa, lo cual mejorará un grado significativo el tratamiento y el pronóstico.

• LEUCEMIA CRÓNICA:

Criterios Diagnósticos:

El diagnóstico de leucemia granulocítica crónica y su diferenciación de otros trastornos mieloproliferativos, se realiza de la siguiente manera:

-Un recuento leucocitario total de 30000 células por mm^3 ó más.

-Un típico espectro ordenado de inmadurez granulocítica en la sangre con porcentajes menores de células menos maduras que células más maduras.

-Menos del 30% de mieloblastos o de promielocitos en la sangre (en el caso de un porcentaje mayor es necesario considera una leucemia granulocítica aguda o en fase blástica de leucemia granulocítica crónica).

-Actividad fosfatasa alcalina leucocitaria no mayor de 30

-Esplenomegalia (a menos que se encuentre presente el cromosoma filadelfia (Ph)).

-Presencia del cromosoma Ph. Si está presente, el diagnóstico se acepta cuando no exista esplenomegalia. El hallazgo aislado de dicho cromosoma no puede considerarse patognomónico

-Médula Ósea hipercelular con hiperplasia mieloide y con no más que un grado moderado de fibrosis.

• LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA:

Para el diagnóstico la base necesaria y suficiente es un número absoluto de linfocitos superior a 15×10^9 por litro, conformado por leucocitos pequeños bien diferenciados, en un paciente de edad adulta.

Para determinar la extensión de la enfermedad:

-La biopsia y la aspiración de la médula ósea no contribuyen al diagnóstico en presencia de linfocitos, pero son esenciales cuando el recuento leucocitario es normal o bajo. Se necesitan como índice de la capacidad de reserva para la fabricación de eritrocitos y de plaquetas. También son necesarias para ayudar en eritrocitos y de plaquetas. También son necesarias para ayudar en la identificación de la causa de la anemia ó de la trombocitopenia -si están presentes- : sustitución de la médula vs. anticuerpos inmunes.

-La prueba directa de Coombs es necesaria para determinar si la anemia es autoinmune o no. Con frecuencia es positiva aun sin anemia, y por lo tanto sirve como advertencia de que la hemólisis puede ser gatillada por el tratamiento o por otra alteración.

Para determinar complicaciones comunes:

-Se utiliza electroforesis de las proteínas séricas para determinar de un pico de inmunoglobulina monoclonal.

Si existe ese pico, debe ser definido con mayor detalle mediante inmunoelectroforesis cualitativa. La inmunoelectroforesis cuantitativa permite documentar la depresión de las inmunoglobulinas normales que casi siempre existe. Pero estos hallazgos no pueden usarse para mejorar el cuidado del paciente.

La determinación de células T y B tienen interés científico pero no agrega nada al tratamiento.

-Sólo en el caso raro de dolor óseo localizado están indicadas las radiografías óseas o la centellografía ósea.

Las pruebas cutáneas que permiten evocar antígenos como candida y parotiditis determinan la reactividad inmunológica. Debe efectuarse la prueba cutánea con PPD, porque la enfermedad o el tratamiento pueden reactivar una tuberculosis antigua. Una prueba negativa carece de significación si las pruebas para candida y parotiditis son reactivas.

• LEUCEMIA DE CELULAS PELUDAS.

La leucemia de células peludas es una neoplasia linfóide caracterizada por citopenias en sangre periférica, esplenomegalia y células malignas de morfología típica en sangre y médula ósea. Este tipo de leucemia se observa

habitualmente en pacientes mayores de 40 años. En la actualidad se diagnostica cada vez más, y se han publicado muchas grandes series.

Aunque denominada originalmente reticuloendoteliosis leucémica, se acepta en general el término leucemia de células peludas, porque describe las prolongaciones citoplasmáticas características observadas de la célula leucémica. El trastorno es casi siempre debido a la expansión de linfocitos B neoplásicos que expresan y a menudo producen inmunoglobulina monoclonal. Las variantes de Células T que pueden representar un trastorno relacionado, incluyendo un caso asociado al retrovirus humano HTLV-II.

CAPITULO 2

MECANISMOS DE ALTERACION NEOPLASICA

2.1. Leucocitos.

Los leucocitos incoloros y menos abundantes en la sangre se ignoraron hasta la aparición de lentes con mejor resolución para los microscopios. William Hewson fue el primero que los observó en el siglo XVIII. En el siglo XIX, el interés por los glóbulos blancos se intensificó con los estudios sobre inflamación e infección microbiana.

La relación del pus en áreas de inflamación con los leucocitos de la sangre, la sugirió William Addison en 1843, quien encontró una semejanza en las células nucleadas de los exudados (células del pus) de pápulas y furúnculos con las células nucleadas de la sangre periférica.

Los estudios realizados por los primeros hematólogos, han ayudado a establecer la función de los leucocitos sanguíneos como un sistema de defensa del cuerpo contra invasores nocivos y provocaciones nocivas no infecciosas (necrosis tisular). El aparato circulatorio es sólo un lugar temporal de los leucocitos. La función principal de la vasculatura es el transporte de leucocitos a todos los tejidos. En respuesta a estímulos quimiotácticos, los leucocitos sanguíneos salen en forma aleatoria hacia los tejidos para completar su acción. La era de la hematología morfológica empezó en 1877 con el descubrimiento hecho por Paul Ehrlich de un colorante triácido.

El colorante, junto con microscopios compuestos de mejor calidad, permitió diferenciar a los leucocitos en frotis fijados de sangre según sus características nucleares y citoplasmáticas. La terminología actual de los leucocitos sanguíneos es semejante a la clasificación de Ehrlich: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. Muchas de las observaciones de Ehrlich y de los experimentos de Metchnikov sirvieron de base para identificar a los leucocitos como defensores contra la infección. Ehrlich reconoció que las variaciones en las cifras de los leucocitos eran específicas de determinados trastornos patológicos, como eosinofilia en asma, infección parasitaria y dermatitis, así como neutrofilia en infecciones bacterianas.

Ahora se sabe que esta función defensiva incluye dos sucesos separados, pero interrelacionados: la fagocitosis y el subsiguiente desarrollo de la respuesta inmunitaria. Granulocitos y monocitos se ocupan de la fagocitosis mientras que monocitos y linfocitos interactúan para producir una respuesta inmunitaria eficaz.

2.2. CONCENTRACIONES DE LOS LEUCOCITOS.

Los leucocitos proceden de células pluripotenciales primitivas de la médula ósea. Mediante estimulación hormonal específica de célula precursora prolifera y se diferencia en los diversos tipos de leucocitos: granulocitos (que incluyen neutrófilos, eosinófilos y basófilos), monocitos y linfocitos. Al madurar estas células pueden pasar a la sangre periférica o permanecer almacenadas en la médula ósea hasta que se necesiten.

La cuenta total de leucocitos se eleva al nacimiento, 9 a 30 x 10⁶ lt. En los primeros días de vida pueden verse algunas células granulocíticas inmaduras (mielocitos, metamielocitos), empero, después de esa edad los leucocitos inmaduros no circulan en la sangre periférica excepto en la enfermedad. En una semana, la cuenta de leucocitos disminuye entre 5 y 21 x 10⁶ lt. Hasta los cuatro años hay una declinación gradual a un promedio de 8 x 10⁶ lt. Los valores en el adulto oscilan de 4.0 a 10.5 x 10⁶ lt. Los individuos de raza negra poseen promedios menores, suceso también común en individuos de mayor edad. La disminución se debe en forma primaria a un número menor de linfocitos.

El incremento o decremento en el número total de leucocitos pueden causarse por alteraciones en la concentración de todas las líneas celulares o, en forma más común, por modificación de un tipo específico de leucocitos. Por esta razón, una cuenta anormal deberá acompañarse por medición diferencial. Un diferencial enumera cada tipo de leucocito en forma relativa. Se cuenta cien leucocitos y los resultados se anotan en porcentajes de cada tipo de contado. Para interpretación precisa de la existencia de aumento o disminución de algunas de las líneas celulares es necesario calcular la concentración absoluta utilizando la cuenta leucocitaria total y la diferencial de la siguiente manera:

CUENTA	DIFERENCIAL	RELATIVA	(%)X	CUENTA
LEUCOCITARIA	TOTAL	(Leucocitos	lt)	CUENTA
ABSOLUTA	(CELULAS	lt.)		

El hombre adulto tiene unos 7000 glóbulos blancos por milímetro cúbico de sangre.

Fórmula Blanca	
Neutrófilos polimorfonucleares	62%.
Eosinófilos polimorfonucleares	2.3%.
Basófilos polimorfonucleares	0.4%.
Monocitos	5.3%.
Linfocitos	30.0%.
Plaquetas	300 000 por mm ³ .

2.3. TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS.

La producción de neutrófilos polimorfonucleares maduros o granulocitos neutrofilicos representa un proceso ordenado en el que los distintos compartimientos de células madre suministran un aporte continuo de células precursoras en la médula ósea. Estas células no se han reconocido morfológicamente, pero se han determinado por distintas técnicas experimentales. De los estudios de trasplante en animales se deduce con claridad que casi todas las células hematopoyéticas derivan de una misma célula madre pluripotencial común responsable de la producción eritroide, granulocítica y megacariocítica. Esta célula parece diferenciarse en tres tipos de células madre, cada uno de los cuales se limita a perpetuar una sola línea de diferenciación, es decir, eritroide, granulocítica, monocítica o megacariocítica. Parece que estas células madre confinadas responden a estímulos humorales que inducen e posterior crecimiento y maduración de precursores celulares en la médula. Se ha visto que la eritropoyetina es una sustancia humoral responsable de la maduración eritroblástica, en cambio, los mecanismos de control trombopoyéticos no están bien definidos.

Estudios recientes *in vivo* e *in vitro* han permitido identificar otros estímulos humorales, una familia de glucoproteínas denominada "factores estimulantes de colonias" (CSF). Estos incluyen factores que estimulan sólo el desarrollo de granulocitos o de macrófagos los CSF de los granulocitos (G-CSF) y los CSF de macrófagos (M-CSF o CSF-1) así como las eritropoyetinas CSF de granulocitos-monocitos (GM-CSF) e interleucina 3, que estimulan la formación de granulocitos monocitos, eosinófilos megacariocitos y, añadiendo eritropoyetina, hematies. Los genes de los GM-CSF y M-CSF se localizan en el cromosoma 5.

El GM-CSF es producido por macrófagos activados y linfocitos T. Los macrófagos estimulados producen también factor a de necrosis tumoral e interleucina 1, que estimula las células endoteliales y fibroblastos para producir G-CSF, GM-CSF y M-CSF. El litio mejora la producción de CSF, y la mayoría de los pacientes que reciben litio presentan granulocitos. La hidrocortisona mejora también la producción de las células endoteliales.

El GM-CSF no sólo estimula la producción de nuevas células, sino que también presenta muchas acciones sobre los efectores celulares maduros. El GM-CSF activa los neutrófilos, les impide la migración del lugar de producción de CSF y mejora la capacidad de los granulocitos y monocitos para fagocitar bacterias y hongos. Sin embargo es posible que la producción continuada e inapropiada de CSF y la activación de efectores tengan consecuencias negativas. Se han encontrado CSF en líquidos articulares que podrían estar contribuyendo a la lesión

hística que se produce en los estados inflamatorios crónicos, como, por ejemplo en la artritis reumatoide.

Se han identificado varios inhibidores de la producción de CSF o de sus efectos sobre las células madre confinadas. Su papel en la regulación física de la hematopoyesis es incierto. Las isoformas ácidas inhiben la producción de CSF. La prostaglandina E producida por los macrófagos, el γ -interferón producido por las células T activadas y la linfotóxina (también denominado factor-B de necrosis tumoral) producido por las células B inhiben la proliferación de células madre encargadas de granulocitos y monocitos a pesar de la presencia de CSF. El interferón γ y la linfotóxina pueden desempeñar un papel en las neutropenias encontradas en algunos pacientes con infecciones víricas.

El tránsito por la médula ósea requiere aproximadamente de 9 a 12 días, de los cuales 4 a 6 días se pierden en el compartimiento proliferativo. El reservorio de almacenamiento de bandas y células segmentadas tiene aproximadamente un tamaño de 10 veces el del reservorio de granulocitos de sangre periférica y puede mobilizarse rápidamente en respuesta a demandas periféricas. En casos de aumento de necesidades, como en las infecciones graves, se liberan inmediatamente células en banda y neutrófilos de la médula a la circulación. La liberación parece ser el resultado de la acción de otro factor sérico denominado factor de liberación de neutrófilos, que se produce con rapidez en respuesta a endotoxinas bacterianas.

Los neutrófilos abandonan la circulación atravesando el endotelio de los capilares, generalmente en respuesta a factores

quimiotácticos producidos por el crecimiento bacteriano. Los materiales como endotoxinas, bradicinas, compuestos activadores del complemento y complejos antígeno-anticuerpo, suponen un estímulo positivo para la migración de neutrófilos a los tejidos. Las pérdidas pueden producirse por destrucción en el sistema retículo-endotelial, por siembra en las vías respiratorias, tracto genital o tubo gastrointestinal o probablemente por disolución celular tras fagocitosis y muerte bacteriana.

• SINDROME DE DISFUNCION DE NEUTROFILOS.

En respuesta al estímulo quimiotáctico los neutrófilos migran al lugar de la infección donde ingieren bacterias por fagocitosis. Este proceso se ve potenciado por la presencia de materiales opsonizantes como las inmunoglobulinas y los factores de complemento, que cubren la pared celular bacteriana. Las bacterias opsonizantes son ingeridas y llevadas al interior de la célula en una vacuola fagocítica, que está rodeada por la membrana celular invaginada. Este proceso conduce a una secuencia de actos que incluye la desgranulación con excreción del contenido de los granulos en el interior y una serie de mecanismos metabólicos denominados explosión respiratoria. Aumenta el consumo de oxígeno, y éste es convertido en superóxido y después en peróxido de hidrógeno. Esto va acompañado por un marcado aumento de la actividad de la vía del hexosa-monofosfato.

Aunque el superóxido y el peróxido de hidrógeno tienen propiedades bactericidas modestas, el mayor grado de muerte requiere la interacción con cloruro y otros halógenos.

Se han descrito una serie de defectos en la muerte bacteriana producida por neutrófilos. El defecto grave más frecuentemente observado es la neutropenia o la falta de neutrófilos. También pueden existir defectos en la quimiotaxis, fagocitosis y actividad microbicida.

Defectos en la quimiotaxis: La neutropenia es el resultado de una acumulación inadecuada de leucocitos en áreas de inflamación. Los defectos en el sistema del complemento pueden interferir con la producción de factores quimiotácticos produciendo una mala quimiotaxis. Se ha descrito un defecto celular de la quimiotaxis en recién nacidos y pacientes diabéticos, artritis reumatoide, hipofosfatemia, enfermedad de Chediak Higashi, síndrome de Job y síndrome de leucocitos perezosos.

El síndrome de Job se caracteriza por abscesos cutáneos estafilococcicos rebeldes indolentes, y niveles altos de IgE sérica. Los neutrófilos presentan un defecto celular en la quimiotaxis.

El síndrome de los leucocitos perezosos recurrentes de estomatitis, gingivitis y otitis media. También existe un defecto celular en la quimiotaxis.

Defectos en la fagocitosis: Los defectos en la fagocitosis pueden ser el resultado de una agammaglobulinemia o un defecto de la opsonización de los microorganismos como consecuencia de defectos congénitos o adquiridos en el sistema del complemento. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica, mieloma e hipoglobulinemia adquirida presentan una disminución

en los niveles de y globulina. Las opsoninas son defectuosas en algunos recién nacidos y en algunos pacientes con lupus eritematoso y cirrosis.

La falta de opsonina frente a los neumococos puede contribuir a la asociación de la anemia de células falciformes con infecciones neumocócicas graves.

Se han descrito defectos celulares en la fagocitosis en algunos pacientes con diabetes, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, hipofosfatemia, enfermedad por complejos inmunes, quemaduras térmicas y sarcomas.

Defectos en la actividad microbicida: El trastorno más característico de la función microbicida de los neutrófilos (y monocitos) es una enfermedad denominada enfermedad granulomatosa crónica (EGC), en la cual los lactantes presentan repetidas infecciones piogénicas graves por *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas. Las infecciones curan con lentitud e invariablemente conducen a múltiples abscesos eritematosos. La forma más frecuente es la ligada al cromosoma X, que se presenta de forma hereditaria en varones y como estado de portador asintomático en mujeres.

La enfermedad de Chediak-Higashi es un trastorno autosómico recesivo que ocurre generalmente durante la infancia y comprende albinismo parcial, aumento de la susceptibilidad de infecciones, y alteraciones funcionales y morfológicas de los leucocitos. El citoplasma de neutrófilos, monocitos y linfocitos contiene gránulos gigantes fácilmente identificables con las tinciones habituales de Wright-Giemsa. Las alteraciones

funcionales de los neutrófilos son una disminución de la quimiotaxis y una desgranulación lenta que produce un retardo en la muerte microbiana. La denominada fase acelerada con pancitopenia, infiltración linfocitaria en hígado, bazo y medula ósea, fiebre inexplicada, neuropatía periférica e infecciones bacterianas y víricas frecuentes es generalmente fatal.

EOSINOFILOS: Los Eosinófilos constituyen del 1 al 3 por 100 de todos los glóbulos blancos. Los eosinófilos son fagocitos poco intensos, y presentan quimiotaxis moderada pero en comparación con los neutrófilos es dudoso que los eosinófilos tengan gran importancia para proteger contra los tipos más corrientes de infección. Los eosinófilos penetran en la sangre en gran número después de una inyección de proteína extraña. Además hay muchos eosinófilos en la mucosa del intestino, y en los tejidos pulmonares, donde normalmente penetran en el organismo proteínas extrañas. Se ha puesto que la función de tales eosinófilos sería desintoxicar las proteínas antes que pudieran lesionar al cuerpo.

Los eosinófilos también emigran hacia los coágulos sanguíneos, donde probablemente liberan la substancia profibrinolisisina. Esta substancia es activada para formar fibrinolisisina, enzima que digiere la fibrina. Por lo tanto los eosinófilos probablemente tengan importancia para la disolución de los coágulos viejos. El número total de los eosinófilos aumenta considerablemente en la sangre circulante durante reacciones alérgicas, y los eosinófilos se acumulan en zonas tisulares donde ocurren reacciones de tipo antígeno-anticuerpo. Quizá las reacciones liberan productos de los tejidos, y estos, a su vez, hagan que aumente el número de eosinófilos tisulares y

de sangre circulante. También se ha sugerido que los eosinófilos suprimen y digieren el complejo de antígeno-anticuerpo después que el proceso inmune ha ejercido sus funciones

Probablemente la causa más frecuente de la existencia de un número muy elevado de eosinófilos en la sangre sea la infestación por parásitos. En el proceso denominado triquinosis, resultante de la invasión de los músculos por el parásito *Trichinella* después de comer carne cruda de cerdo la proporción de eosinófilos en sangre circulante puede llegar a ser hasta de 25 a 50 por 100 de todos los leucocitos. Tampoco conocemos los medios por virtud de los cuales las infestaciones parasitarias aumentan los eosinófilos, aunque si la función de estos glóbulos blancos estriba en desintoxicar proteínas, es posible que los parásitos elaboren constantemente sustancias proteínicas que requieren tal desintoxicación

BASOFILOS: Los basófilos en la sangre circulante son muy similares a las grandes células cebadas localizadas inmediatamente por fuera de muchos capilares del cuerpo. Liberan heparina hacia la sangre, substancia que puede evitar la coagulación sanguínea, y también estimular la desaparición de partículas grasas de la sangre después de una comida rica en lípidos. Por lo tanto, es posible que los basófilos de la sangre tengan funciones similares dentro del torrente vascular, o incluso que la sangre simplemente transporta los basófilos hacia los tejidos donde llevarán a cabo la función de liberar heparina.

El número total de basófilos de la sangre suele ser muy pequeño, del orden de cuatro de tales células por 1000 leucocitos, aumenta durante la fase de curación de la

inflamación y también un poco en ocasión de inflamaciones muy crónicas. Es un hecho bien conocido que la inflamación prolongada hace que los glóbulos rojos tiendan a aglomerarse. Por lo tanto, es posible que este aumento de elementos basófilos en la sangre y en los tejidos sirva, liberando heparina, que bloquea el proceso de coagulación de la sangre, para combatir esta tendencia de las células de adherirse.

LINFOCITOS: Hasta hace poco se creía que los linfocitos representaban un grupo homogéneo de células, con una posible distinción entre los llamados linfocitos pequeños y los linfocitos grandes. Hoy sabemos que la célula denominada linfocito comprende un número diverso de tipos celulares, todos los cuales esencialmente las mismas características de tinción. Unas pocas de estas células, probablemente originadas de manera primaria en la médula ósea, parecen ser multipotenciales, similares o quizá idénticas a las células madre de la cual pueden formarse casi todos los tipos celulares. Estas células multipotenciales posiblemente puedan cambiarse, en condiciones adecuadas, transformándose en eritoblastos, mieloblastos, fibroblastos, etc. Sin embargo, la gran masa de linfocitos desempeña papeles especiales en el proceso de inmunidad.

MONOCITOS: Cuando los monocitos salen de la médula ósea y pasan a la sangre, todavía son células muy inmaduras. Al cabo de unas pocas horas los monocitos penetran a los tejidos, donde empiezan a observarse cambios netos. Los monocitos se hinchan, muchas veces aumentando su diámetro hasta cinco veces. También desarrollan en el citoplasma un número muy grande de lisosomas y mitocondrias, que le dan el aspecto de un

saco lleno de gránulos. Estas células se llaman ahora macrófagos y representan la forma madura de los monocitos. Estos macrófagos son fagocitos mucho más potentes que los neutrófilos, a veces capaces de fagocitar hasta 100 bacterias. Tienen la capacidad de aprisionar partículas mucho mayores, y frecuentemente cinco o más veces el número de partículas que puedan aprisionar los neutrófilos, pueden incluso fagocitar glóbulos rojos completos, ó parásitos palúdicos, mientras que los neutrófilos no son capaces de fagocitar partículas mucho mayores que las bacterias. Los macrófagos también tienen mucha mayor habilidad que los neutrófilos para fagocitar tejido necrótico, lo cual constituye una función muy importante de estas células en infecciones crónicas.

CAPITULO 3

MANIFESTACIONES CLINICAS

3.1. Manifestaciones Clínicas de Leucemia Aguda.

Las leucemias agudas pueden ser responsables de la alteración en el funcionamiento de diversos órganos debido a invasión directa de las células leucémicas, a compresión de conductos importantes por adenopatias u otros tejidos o a la liberación de varias sustancias por parte de las células leucémicas. Se revisarán a continuación estas manifestaciones de la Leucemia Aguda según la localización del órgano.

3.1.1. Médula ósea.

Para diagnosticar una leucemia aguda es preciso que exista un número elevado de blastos en médula ósea. Se ha dicho que en la médula ósea normal el recuento de blastos puede llegar al 5 %. Sin embargo, es muy difícil encontrar blastos en una célula ósea normal. Por tanto, en un paciente cuya médula presenta un porcentaje bajo de blastos deberá repetirse la exploración al cabo de 1 mes o más. La médula ósea puede hallarse completamente sustituida por blastos, o bien estas células es posible que sean una minoría de las células nucleadas medulares. En estadios muy tempranos de la enfermedad, sobre todo en enfermos con LAL, la infiltración medular por blastos puede variar según el sitio. Así, puede ocurrir que un aspirado medular en cresta iliaca no sea diagnóstico y un aspirado en otro lugar sea francamente leucémico.

En general, la médula ósea es hipercelular debido a la invasión por células leucémicas. El número de células nucleadas está aumentando y la cantidad de grasa, disminuida. Sin embargo en muchos pacientes cuya leucemia es considerada secundaria a la radioterapia o a la quimioterapia por otra enfermedad, el aspirado puede ser hipocelular y a veces aplásico. Algunos pacientes con LANL, sobre todo los más jóvenes, que se hallan leucopénicos en el momento de diagnóstico de la leucemia también tienen una médula ósea hipocelular. Debe subrayarse que la celularidad medular debe ser valorada revisando cuidadosamente el aspirado. Debe hacerse una biopsia medular para determinar la verdadera celularidad de la muestra.

Casi siempre el número de elementos normales en una médula leucémica está disminuido. Existe una relación inversa bastante buena entre el número de elementos normales y el número de blastos. En la LAL, el número de elementos normales de la médula tiene una morfología esencialmente normal, mientras que en la LANL se observan anomalías morfológicas importantes en los elementos normales. En estos pacientes se observa en los granulocitos maduros disminución de la granulación citoplasmática o que éste ausente a partir del estadio mielocito. Rara vez puede observarse la anomalía de Pelger-Huet, que se caracteriza básicamente por una disminución en el número de segmentaciones nucleares hasta 2 ó menos en los neutrófilos maduros. Pueden existir anomalías en la serie eritropoyética con rasgos megaloblásticos o sin ellos y una acentuada inmadurez de la serie roja. Pueden hallarse anomalías en los megacariocitos en forma de disminución en el número de lóbulos o bien anomalías morfológicas nucleares.

Estas anomalías en la serie eritropoyética y megacariocítica son bastantes frecuentes en la leucemia aguda mielomonocítica. Por ello el patrón medular de la LANL puede descubrirse mejor con una panmielopatía. La gammagrafía ósea muestra extensión periférica de la médula ósea activa a áreas que se hallan ampliamente sustituidas por grasa en el adulto, como en el caso de las zonas distales de los huesos largos. Así, la captación del isótopo en la extremidad en los huesos pélvicos.

3.1.2. Huesos y articulaciones.

El hallazgo radiológico más frecuentemente observado en los huesos de la leucemia aguda del adulto es el adelgazamiento de la cortical de los huesos largos debido a la expansión de la cavidad medular. En muy raras ocasiones existen lesiones osteolíticas, y las líneas metafisarias que comúnmente se observan en los niños con LAL no se observan en los adultos. Estas líneas denotan un deterioro funcional de los centros de crecimiento metafisarios y con estos centros están inactivos en el adulto, no se afectan por la expansión de la cavidad medular. La artritis secundaria la infiltración sinovial por blastos se da a veces en los niños, pero nunca en los adultos. Sin embargo, los pacientes de todas las edades con leucemia aguda pueden presentar una poliartritis migratoria secundaria a la hiperuricemia. Esto se da sobre todo en pacientes con una masa blástica muy grande, demostrándose por un recuento leucocitario alto y una médula ósea hipercelular o por adenopatias o esplenomegalia voluminosa. Además, la poliartritis migratoria puede presentarse tras la administración de inhibidores de la xantina-oxidasa como el alopurinol, administrado por reducir el nivel de ácido úrico sanguíneo.

3.1.3. Piel y tejidos blandos.

Las lesiones de la piel más frecuentes en la leucemia aguda son las petequias debidas a la hemorragia capilar. Tienen a aparecer tras traumatismos o en áreas de traumatismos repetidos del cuerpo. La infiltración leucémica de la piel se encuentra en pacientes que presentan recuento leucocitario elevado o enfermedad muy avanzada que ya no es sensible al tratamiento. Esta infiltración se produce en forma de nódulos pequeños (de 2 a 5 mm), sobreelevados y de color rosáceo, que son indolores, blandos y no pruriginosos. Estas lesiones son más frecuentes en las extremidades o en el cuerpo y rara vez son de gran tamaño (de 1 a 5 cm). Estas lesiones aparecen cuando la médula ósea y la sangre periférica están invadidas activamente por el proceso leucémico. Sin embargo, de vez en cuando la aparición ó reaparición de estas lesiones en un paciente en remisión hematológica puede ser el primer presagio de recaída. Estas, como todas las lesiones extramedulares leucémicas, son más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda monocítica o mielomonocítica. Los blastos de estas variantes de LANL han mostrado tener el mayor potencial de migración a tejidos blandos.

En la piel de algún enfermo con leucemia aguda pueden encontrarse equimosis características de hemorragia secundaria a déficit de factores de coagulación tras un tratamiento. Son más frecuentes en la leucemia aguda promielocítica y pueden aparecer en ausencia de traumatismos. Los pacientes con esta variedad de LANL presentan a menudo un cuadro de coagulación intravascular diseminada que puede darse por déficit de factores de coagulación. El procoagulante liberado de las granulaciones

anómalas de las células leucémicas de esta variante desencadena la coagulación intravascular.

Los cloromas o sarcomas granulocíticos son masas focales de células leucemicas en tejidos blandos. Estos rara vez aparecen, o nunca lo hacen, en la LAL y se dan sólo en una pequeña proporción de pacientes con LANL. El término sarcoma deriva de que algunas de estas lesiones tienen un color verdoso por el elevado contenido en mieloperoxidasas con los blastos. Sin embargo, la mayoría de estas lesiones no son verdes, y aparece más apropiado el término sarcoma granulocítico. Los cloromas a menudo proceden del área subperióstica del hueso y crecen en los tejidos blandos. En general se asocian a huesos como los de la órbita, costillas o esternón, aunque se han observado lesiones en la cara no relacionadas con huesos y también en ovario, y otros tejidos, incluida la duramadre. La mayoría de los pacientes con sarcoma granulocítico presentan una o dos lesiones de este tipo.

Los sarcomas granulocíticos de la lesión no pueden apreciarse en los cortes de anatomía patológica, quirúrgicos habituales y teñidos con hematoxilina y eosina. Este tipo de preparación puede ser mal interpretado como carcinoma anaplásico, linfoma histiocítico difuso, u otras lesiones. Esto sucede sobre todo si el sarcoma granulocítico es el primer síntoma de la enfermedad maligna. Cuando se biopsia una lesión sospechosa de sarcoma granulocítico una parte de las preparaciones debe teñirse con la elaboración de Wright y alertar al anatomopatólogo sobre la sospecha diagnóstica.

En algunos casos raros puede aparecer una dermatitis exfoliativa en el curso de una LANL, y se ha publicado una dermatopatía neutrofílica febril de etiología desconocida sensible a los esteroides.

3.1.4. Lesiones en cabeza y cuello.

La manifestación más frecuente de la leucemia aguda en esta zona son las adenopatías cervicales en pacientes con LAL. Las infecciones orofaríngeas son frecuentes en los enfermos con leucemia aguda antes del tratamiento o durante éste. Las infecciones periodontales particularmente frecuentes deben tratarse, si es posible, antes de iniciar el tratamiento antileucémico para prevenir la sepsis ulterior. Todo el paciente con leucemia aguda debe ser examinado por un odontólogo inmediatamente después del diagnóstico.

Los fármacos antileucémicos causan úlceras de la mucosa bucal que son mínimas, pero que pueden extenderse. Estas lesiones tienden a infectarse, sobre todo por *Candida Albicans*, cuando el paciente está granulocitopénico. La gran mayoría de estas infecciones pueden prevenirse administrando antifúngicos orales.

La afectación ocular por la LANL puede producir complicaciones en la retina. Pueden aparecer hemorragias retinianas debidas a la infiltración leucémica o a la trombocitopenia. Las lesiones del fondo de ojo por infiltración leucémica se asocian a manchas similares a las de Roth, mientras que la trombocitopenia sólo ocasiona una hemorragia en fondo de ojo. La infiltración leucémica del fondo de ojo se

asocia a menudo a la existencia de infiltración leucémica del SNC. Es importante saber esto, ya que la radioterapia a dosis bajas puede salvar la visión del ojo afectado. La hipertrofia gingival, a veces intensa, es frecuente en los enfermos con leucemia aguda monocítica o mielomonocítica. Esta hipertrofia es debida a la infiltración masiva de las encias por blastos. La encía se vuelve necrótica y se sobreinfecta. El grado de hipertrofia gingival va paralelo a la actividad de la enfermedad en médula ósea y en sangre periférica.

3.1.5. Manifestaciones Cardiorespiratorias.

La lesión más común en un paciente con leucemia aguda es la neumonía, que puede aparecer cuando el paciente está granulocitopénico por la propia enfermedad o bien por su tratamiento. La neumonía es debida en la mayoría de los casos a bacilos gramnegativos, si bien tras un tratamiento prolongado son frecuentes las neumonías por hongos. Estas tienden a aparecer en pacientes en recidiva en enfermedades avanzadas. La incidencia de neumonías por hongos y bacterianas puede reducirse mucho administrando el tratamiento en una habitación bajo influjo laminar o algún otro ambiente básicamente estéril.

Los signos y síntomas más frecuentes de neumonía en un paciente leucémico con granulocitopenia pueden faltar, debido a la ausencia de granulocitos. Así, la tos, expectoración y cambios radiológicos pueden ser mínimos. Por tanto, la fiebre puede ser el único signo guía de una infección que amenaza la vida de estos pacientes.

Algunos pacientes con leucemia aguda de larga evolución pueden presentar signos de afectación respiratoria por construcción capilar de las células leucémicas en el pulmón. Esto sucede sobre todo en los enfermos con leucemia aguda muy elevados. Tales pacientes pueden presentar ocasionalmente crisis similares a las asmáticas, de aparición brusca y el examen histológico del pulmón a menudo muestra los capilares y alveolos repletos de células leucémicas.

Las anomalías cardiovasculares debidas a infiltración leucémica pocas veces son de importancia clínica. Sin embargo, en algunos casos se han observado alteraciones en la conducción de soplos, pericarditis e insuficiencia cardíaca congestiva debidos a infiltración leucémica del haz de His de las válvulas cardíacas, del pericardio o del miocardio respectivamente

3.1.6. Manifestaciones Digestivas.

En el enfermo con leucemia aguda es frecuente la aparición de disfagia, que puede ser debida a una infección hipofaríngea, especialmente candidiasis, o ulceración de la mucosa secundaria a la quimioterapia o ambas. Algunas veces la infiltración leucémica de las amígdalas o de la úvula es la causa de disfagia. Pirosis y disfagia subesternales con signos de esofagitis debida a candidiasis o a gérmenes gramnegativos. Los hallazgos radiológicos clásicos de la esofagitis por *Candida* también se ven en la esofagitis bacteriana. En ocasiones, estas lesiones pueden haber sido provocadas por explorar al enfermo granulocitopénico con instrumental estéril.

Los pacientes leucémicos con trombocitopenia pueden presentar importantes hemorragias digestivas. Sin embargo, esto es cada vez más raro, debido a la utilización generalizada de transfusiones de plaquetas como profilaxis. La hematemesis en un paciente en recidiva y terminal se debe en ocasiones a infiltración gástrica por la propia leucemia. Si el paciente se ha hecho refractario a la transfusión de plaquetas, puede ser de utilidad irradiar el estómago para detener la hemorragia. Sera suficiente con una dosis total de 1.000 rads administradas en fracciones diarias de 200 rads.

Se ha publicado la existencia de sarcoma granulocítico de intestino delgado como causa de obstrucción en adultos con leucemia aguda. Aunque estas lesiones son a menudo complicaciones de una enfermedad avanzada, en raras ocasiones pueden ser el primer sintoma de la leucemia.

Es relativamente frecuente la aparición de un absceso perianal en pacientes con leucemia mielomonocítica en quienes no se ha realizado descontaminación intestinal. Si el paciente está gravemente granulocitopénico, los únicos signos de la lesión pueden ser pequeñas fisuras de la mucosa y fiebre, y el único sintoma puede ser el dolor a la defecación. Es importante conocer estas lesiones, debidas a infecciones por bacterias gramnegativas, ya que pueden evolucionar rápidamente a una sepsis si no se tratan. La tiflitis, o colitis necrótica fulminante, aparece en enfermos con leucemia aguda y puede asociarse a la granulocitopenia, tratamiento citotóxico o a ambos. La mayoría de los casos publicados se han detectado por autopsia. Cuando se diagnostica clínicamente, la intervención quirúrgica puede salvar la vida del enfermo.

3.1.7. Manifestaciones Genitourinarias.

La infiltración leucémica del riñón de importancia clínica es rara. Sin embargo, en una pequeña parte de los enfermos los riñones están aumentados difusamente de tamaño por la infiltración. En estos casos la cortical renal está más infiltrada que la medular, hallándose afectadas ambos riñones. Puede observarse fallo renal, y en este caso la radioterapia sobre los riñones puede mejorar rápidamente la función renal.

En ocasiones el paciente con leucemia aguda presenta algún signo de insuficiencia renal. La mayoría de casos se deben a nefropatía úrica. Este compromiso de la función renal se da en pacientes con elevado número de leucocitos (1 000 000 dl) que no han sido tratados durante cierto tiempo. El elevado turnover de las células leucémicas en estos enfermos representa mayor producción de ácido úrico del que puede ser solubilizado por la orina normal. Por consiguiente, los cristales de uratos precipitan en los túbulos renales cuando la orina es ácida, rompiendo mecánicamente el flujo de la orina.

En casos más raros, el flujo de la orina puede hallarse interrumpido en enfermos varones por un prostatismo agudo secundario a infiltración leucémica masiva de la próstata.

Los pacientes con leucemia aguda monocítica o mielomonocítica pueden presentar signos de disfunción tubular renal proximal secundarios a los efectos tóxicos de la miramidasa sobre el epitelio tubular renal. La manifestación clínica más importante ocasionada por este problema es la

pérdida de potasio que puede conducir a una grave hipopotasemia

3.1.8. Manifestaciones Neurológicas.

La afectación del SNC es más frecuente en la LAL que en la LANL. En ambas enfermedades es menos frecuente en los adultos que en los niños. La profilaxis del SNC en niños y adultos con LAL se ha convertido en un componente constante del tratamiento. Los pacientes en que se realiza profilaxis del SNC experimentan la mitad de incidencia o incluso menos de afectación del SNC que los pacientes con LAL en que no se ha realizado profilaxis. El tratamiento profiláctico del SNC no ha demostrado clara utilidad en la LANL. Esta terapéutica en la LAL no sólo disminuye la incidencia de afectación del SNC, sino también la de recidivas sistémicas. A pesar de la extendida aceptación del tratamiento de profilaxis del SNC, aproximadamente un 20 % de los adultos con LAL y un 10 % con LANL presentarán o desarrollarán infiltración del SNC alguna vez durante su evolución clínica. La incidencia es mayor en la leucemia aguda monocítica y mielomonocítica que en otras variantes de LANL. La cefalea por aumento de la presión intracraneal es la queja más frecuente. Deberá realizarse con cuidado una punción lumbar, porque la elevada presión está igualmente distribuida en el cráneo. La citocentrífuga o las técnicas con filtros millipore para examen de LCR permitirán al análisis de preparaciones teñidas de muestras concentradas. Esto es importante para un diagnóstico precoz y exacto.

En un paciente con leucemia aguda pueden aparecer bruscamente parálisis de los nervios craneales secundarias a la

infiltración leucémica de la vaina del nervio. Los pares craneales IV y VII son los afectados con mayor frecuencia. La parálisis puede aparecer sin otra prueba de afectación leucémica del SNC, y el examen del LCR puede ser negativo. Puede irradiarse el curso del nervio afectado de las 24 horas del inicio de la parálisis si se pretende recuperar su función al máximo.

3.1.9. Alteraciones metabólicas e inmunológicas.

En el paciente leucémico pueden presentarse un cierto número de alteraciones metabólicas como consecuencia de la enfermedad, del tratamiento de esta o de ambos. Ya se han expuesto anteriormente dos causas bioquímicas de afectación del funcionamiento renal: la nefropatía úrica y la uramidasuria.

Rara vez se ha detectado acidosis láctica en pacientes con leucemia aguda. A menudo la morfología de las células leucémicas de estos enfermos no es usual, y una característica importante de estas células es la vacuolización citoplasmática. La mayoría de enfermos con leucemia aguda y acidosis láctica sufren leucemia aguda mal controlada y sólo con remisiones de corta duración. Muchos habían presentado remisiones de corta duración. Muchos habían presentado pruebas de enorme masa tumoral, estimada por la presencia de leucocitos muy elevada, grandes organomegalias y otras masas, así como una médula ósea extremadamente hiperclular, aunque se ha publicado también en algunos enfermos con leucemia aguda no está aclarada. La acidosis puede ser grave y se han publicado concentraciones arteriales de lactato superiores a 36 mEq l. La acidosis se corrige, al menos parcialmente, consiguiendo controlar la leucemia en todos los casos en que la quimioterapia

consiguió la remisión, y el grado de acidosis era aproximadamente paralelo a la actividad de la enfermedad.

La hipercalcemia secundaria a la producción ectópica de hormona paratiroidea por las células leucémicas se ha observado en una ocasión en LANL y LAL. El nivel de calcio en sangre en estos casos va paralelo a la actividad de la enfermedad. También se da hipocalcemia en pacientes con leucemia aguda y puede ser más frecuente que la hipercalcemia.

La hipocalcemia es más frecuente en pacientes con leucocitosis elevadas en sangre periférica y con cierto grado de insuficiencia renal. Esto se asocia en general a hiperfosfatemia e hiperfosfaturia. La hipocalcemia en estos pacientes parece más probable que sea secundaria a la cantidad de fósforo endógeno aumentada que se produce por la destrucción de células leucémicas, como resultado de una leucopoyesis ineficaz o de la quimioterapia o de ambas. En enfermos con hipocalcemia se da a menudo la aparición de sepsis.

La hipercalcemia puede ser causada por la rápida destrucción de gran número de blastos, así como pueden ser la hipofosfatemia. La brusca elevación del potasio en sangre fue la causa de paro cardíaco en al menos 1 enfermo.

En algún caso, la hiperpotasemia es falsa, el potasio liberado de gran número de células leucémicas durante coagulación in vitro es causa de interpretaciones incorrectas. Por tanto, es importante repetir el examen de electrolitos en suero, con sangre no coagulada, inmediatamente después de la punción venosa en el enfermo con leucemia cuando se han

comprobado niveles altos de potasio en sangre y no se han observado efectos de hiperpotasemia en el electrocardiograma

En diversos estudios se ha demostrado que de un 10 a un 15% de los enfermos con leucemia aguda presentan afección de la inmunidad celular, medida por la reacción diversas pruebas intradérmicas de hipersensibilidad retardada. La significación de este hallazgo no está aclarada. Algunos investigadores piensan que la competencia inmune es un efecto directo de la leucemia sobre el sistema inmune mientras que otros consideran que es una manifestación inespecífica de la caquexia que acompaña la leucemia aguda avanzada. En algunos trabajos aunque no en todos, la presencia de alergia previa al tratamiento ha tenido peor pronóstico, mientras que la inmunidad celular intacta, o la transformación a ésta durante el tratamiento ha tenido un pronóstico muy favorable. Con el tratamiento actual los resultados no están afectados por la reactividad de las pruebas cutáneas.

Se han observado algunas anomalías de la inmunidad humoral en pacientes con leucemia aguda en varios estudios. En un pequeño número de enfermos se ha observado disminución de las IgG y aumento de las IgM e IgA antes del tratamiento. Estas anomalías en general se normalizan en la fase inicial de la quimioterapia y su significado no está aclarado. En algunos casos se observa una paraproteína anómala en el suero antes del tratamiento y desaparece si el tratamiento tiene éxito. La presencia de estas paraproteinemia se ha publicado con mayor frecuencia en la leucemia aguda monocítica o mielomonocítica que en las otras variedades de leucemia aguda

Como mínimo 2-3 de los pacientes con LANL tienen una capacidad relativamente normal de desencadenar respuestas secundarias con anticuerpos, como se observa por la producción de anticuerpos linfocitotóxicos, o antieritrocitarios (ABO) o ambos después de transfusiones de plaquetas ABO-incompatibles. La capacidad de producción de estos anticuerpos no se correlaciona con el nivel de inmunoglobulinas sanguíneas antes del tratamiento, ni con las pruebas cutáneas ni con la respuesta posterior al tratamiento o el pronóstico final

Se han detectado elevaciones importantes del complemento total y de C5, C8 y C9 en pacientes con leucemia aguda en algunos estudios, pero no se conoce la verdadera significación de estos hallazgos.

3.2. Leucemia Crónica.

En muchos pacientes sin síntomas se diagnostica LMC por estudios hematológicos en exámenes físicos anuales sistemáticos o valoraciones por otras enfermedades. En estos enfermos, la cuenta de leucocitos puede ser relativamente baja al aumento diagnóstico. La leucocitosis se correlaciona bien con su masa tumoral, definida por el tamaño del bazo. Los pacientes con leucocitosis más altas y bazos más grandes tienen más síntomas. La sintomatología del LMC, por lo general inespecífica, es secundaria a anemia, el tamaño del bazo y un aumento del índice metabólico basal, pero la mayoría son asintomáticos o sólo tienen leves síntomas. Las principales molestias en LMC son fatiga pérdida de peso, malestar, saciedad fácil y una sensación de plenitud en cuadrante superior izquierdo. Rara vez hay hemorragia (relacionada con una cifra baja de plaquetas, disfunción plaquetaria, o ambas) o trombosis (con trombosis, leucocitosis notable, o ambas). El ácido úrico sérico suele estar elevado cuando se diagnostica, y puede haber artritis gotosa aguda después del tratamiento. Un valor elevado de histamina en sangre (relacionado con la masa de los basófilos) puede causar ulceración y hemorragia gastrointestinal. La función de los neutrófilos suele ser normal o ligeramente deteriorada, y la cifra de neutrófilos notablemente elevada, en consecuencia, rara vez hay infecciones cuando se establece el diagnóstico. En las etapas iniciales de LMC, casi nunca hay cefaleas, artralgias, dolor por infarto esplénico y fiebre pero son más comunes a medida que avanza la enfermedad. En ocasiones se observa priapismo, por lo general en pacientes con leucocitosis o trombosis notable. En la fase benigna de LMC rara vez hay síntomas leucostáticos, como

d. snea. somnolencia pérdida de la coordinación o confusión, debido a sedimentación en vasos pulmonares o cerebrales, a pesar de leucocitosis que pueden exceder de 400 000 por microlitro. Estos síntomas son al parecer más frecuentes en las etapas tardías de la enfermedad (es decir, en las fases aceleradas o crisis de blastos, en las que predominan células prematuras).

El crecimiento del bazo, con mucho el signo físico más compatible con LMC, se observa con más del 90% de los pacientes. Puede llegar hasta el borde pélvico y cruzar la línea media del abdomen en algunos casos. La hepatomegalia es menos común y suele ser más leve. Muy rara vez hay linfadenopatía, igual que infiltración de piel y otros tejidos. Si se presentan, estos datos sugieren LMC negativa a PH, o una transformación acelerada o blástica de LMC. Rara vez los pacientes se presentan al inicio con una crisis de blastos; estos enfermos pueden tener cualquiera de las manifestaciones clínicas de leucemia aguda.

3.3. Manifestaciones Bucales.

3.3.1. Extracción Profiláctica de Terceros Molares en Pacientes de Cáncer.

Muchos estudios sobre extracciones del tercer molar se enfocan en el potencial de patosis asociadas con el diente cuando se justifica o cuestiona la extracción. Se da escasa atención a los problemas médicos potenciales del paciente "apegado" al tercer molar. Este estudio presenta 28 casos de cáncer consecutivos vistos por un dentista durante un periodo de

2 años en el cual los terceros molares tuvieron un impacto significativo sobre la salud del paciente y sobre su curso de terapia de cáncer. En 15 pacientes en los cuales se realizaron extracciones 40% experimentaron complicaciones postoperatorias

Además, los signos y síntomas de cáncer oral pueden ser confundidos por problemas de tercer molar. Venta et al. describieron 5 casos de cáncer oral en los cuales los signos y síntomas iniciales fueron dolor, inflamación, hemorragia gingival, y delicadeza alrededor de la región del tercer molar. En éstos cinco casos, el diagnóstico inicial fue un problema de tercer molar, y se pensó que la extracción del tercer molar era el tratamiento apropiado. El diagnóstico definitivo de carcinoma fue obtenido por biopsia subsecuente. Por eso debe considerarse la importancia de un examen completo así como también de diagnóstico y seguimiento apropiados para descartar la posibilidad de cáncer oral que simula un problema del tercer molar.

Después de la extracción del tercer molar, muchos pacientes experimentaron dolor, inflamación, y trismus posteriormente. Un pequeño porcentaje de éstos pacientes experimentará complicaciones que varían desde complicaciones transitorias menores tales como alveolitis, infección o disestesia transitoria hasta complicaciones mayores tales como disestesia permanente, anestesia, o infección amenazante para la vida. Están bien documentadas otras complicaciones raras tales como disestesia permanente, enfisema quirúrgico, desplazamiento quirúrgico de los terceros molares, lesión de la articulación

temporomandibular, y fractura de la mandibula o de la tuberosidad del maxilar.

El propósito de éste estudio retrospectivo es analizar 28 pacientes de cáncer durante un periodo de 2 años cuando los terceros molares tenian un impacto significativo sobre pacientes de cáncer y su curso sobre la terapia de cáncer.

Materiales y Métodos: Todos los pacientes con tratamiento de cáncer que afecta a los terceros molares fueron vistos por un dentista (R.E.W.) durante un periodo de 2 años en una clinica de cáncer terciaria. Fueron usados los siguientes criterios de selección para inclusión en éste estudio: (1) un tercer molar que requirió extracción debido a la presencia de una patosis o al potencial de desarrollar una; (2) la presencia de un tercer molar el manejo del cual demoró el tratamiento de cáncer, a (3) un tercer molar que afectó el tratamiento de cáncer.

Se registraron la edad, sexo, diagnóstico de cáncer, y tratamiento propuesto de cáncer de los pacientes. En adición, fueron documentados los signos y síntomas del tercer molar, si estuvieron presentes. El tratamiento del tercer molar también se registró. Fueron considerados los riesgos de tal tratamiento y se documentó cualquier complicación postoperatoria.

Resultados: La presencia de terceros molares que satisfacían los criterios de selección enlistados arriba fue descubierta durante el examen intraoral en 28 de 960 pacientes referidos a la clinica dental sobre un periodo de 2 años. La edad media de los pacientes de "tercer molar" fue de 34.9 años (SD 16.0) y sus edades variaron desde 16 hasta 71 años de edad.

Estos pacientes pertenecían a uno de cuatro grupos de sitio de cáncer (1) leucemia aguda (2) leucemia crónica (3) tumores epiteliales (primariamente malignidad del tracto digestivo) y (4) otros. Estos diagnósticos se correlacionaron con el tratamiento de cáncer ofrecido a éstos pacientes. 25 de los 28 pacientes llegaron a la clínica con terceros molares sintomáticos, y lo de éstos 25 pacientes tenían terceros molares sintomáticos después del inicio de su tratamiento de cáncer. La causa de la patosis del tercer molar fue atribuida a su periodontitis, pericoronitis, caries, abscesos periapicales, hemorragia gingival, trismo, inflamación, o dolor severo. De los 25 pacientes de tercer molar sintomático, sólo 12 pacientes fueron tratados con extracciones del tercer molar. Se realizó extracción profiláctica de terceros molares asintomáticos en tres pacientes debido a que se encontró que los terceros molares parcialmente erupcionados se encontraban dentro del campo de radiación propuesto o estaban impactados en el tejido blando y potencialmente podían llegar a ser sintomáticos durante el curso del BMT del paciente. De 15 pacientes quienes fueron sometidos a extracción del tercer molar, 6 (40%) de ellas experimentaron complicaciones postoperatorias que consistían ya sea de hemorragia, alveolitis alveolar, trismus, infección, o fistulas oroantrales.

De los otros pacientes con terceros molares sintomáticos quienes no fueron tratados por extracción, un paciente recibió una inyección de anestésico local con epinefrina en 1:50000 para control de hemorragia gingival espontánea asociada con un tercer molar y otro requirió operculectomía para exponer la corona del tercer molar parcialmente impactado. Los 11 pacientes restantes fueron tratados sintomáticamente con antibióticos y analgésicos. La razón de que éstos 11 pacientes

no fueran sometidos a extracciones fueron las siguientes: la extracción estaba contraindicada en 8 pacientes debido al riesgo de hemorragia severa e infección, un paciente no fue sometido a una extracción debido al riesgo potencial de desarrollar osteoradionecrosis subsecuente a la extracción, a un paciente se le aplazó la extracción debido a obstrucción de la vía aérea por la masa tumoral, y un paciente no fue sometido a extracción por todas las razones mencionadas arriba.

3.3.2. Bacteremia por Streptococo Viridans en Pacientes con Neutropenia.

La bacteremia estreptocócica es frecuente en pacientes neutropénicos. 25 pacientes neutropénicos con bacteremia estreptocócica viridans fueron comparadas con 64 pacientes control. La exposición hacia quimioterapia repetida fueron factores de riesgo independientes de bacteremia estreptocócica. El uso de carboxiureidopenicilinas y la permanencia en habitaciones de flujo-laminar fueron protectores. En un estudio de grupo posterior de 49 pacientes, fueron recuperados estreptococos orales con el mismo ribotipo como los aislados sanguíneos de todos los pacientes bacterémicos. La cavidad oral es una puerta de entrada para bacteremia por estreptococos viridans en pacientes neutropénicos, especialmente después de daño de la mucosa oral inducida por quimioterapia repetida.

Las bacteremias por estreptococo viridans han llegado a ser comunes en pacientes neutropénicos, con una tasa de mortalidad de 10-15%. Desde 1989 hasta 1992, la incidencia de infecciones de la corriente sanguínea por estreptococos viridans aumentó

desde 14.5 hasta 33.5 por 1000 admisiones a la unidad de oncología-hematología del hospital Nantes HotelDieu. Todos los pacientes en las salas de flujo-laminar recibieron descontaminación gastrointestinal y profilaxis oral. La terapia antimicrobiana empírica con amikacina y un antibiótico beta-lactámico se inició cuando los pacientes estaban febriles. Se agregaron vancomicina sistémica y anfotericina B después de 72 hr. de fiebre a los descubrimientos de laboratorio.

Para identificar factores de riesgo para bacteremia estreptocócica viridans hicimos un estudio de caso-control. Un caso fue definido como cualquier paciente admitido a la unidad el 1 de Enero de 1989 hasta el 31 de diciembre de 1990, con una cuenta de neutrófilos por abajo de 0.1×10^9 - L y al menos un cultivo-sanguíneo para estreptococos viridans. Fueron identificados 25: 15 Staphylococcus mitis I (60%), 5 S. Oralis (32%), y 2 S. Sanguis (8%). Su edad media fue de 47 años y 10 eran hombres. Las enfermedades fundamentales fueron leucemia aguda (16), linfoma(6) mieloma(2), o leucemia mielógena crónica (1). 23 de los 25 tenían historia reciente de quimioterapia: 2 estaban en el hospital para su primer curso, 13 estaban en su segundo curso, y 10 en su tercer curso o en curso mayor de quimioterapia de dosis-alta. 6 casos fueron receptores de transplantes de médula ósea. Los casos tenían una duración media de neutropenia de 11 días y las bacteremias estreptocócicas viridans ocurrieron después de una duración media de neutropenia de 2 días. Ocurrieron shock séptico o complicaciones pulmonares en 5 casos y 3 murieron. Cuando estos 25 casos fueron comparados a 6 pacientes neutropénicos seleccionados al azar admitidos al mismo tiempo, los dos grupos fueron similares en edad, sexo, duración y naturaleza de la

enfermedad hematológica, severidad y duración de la neutropenia, exposición a procedimientos invasivos, y ocurrencias de mucositis.

Por análisis univariado, fueron factores de riesgo significantes la quimioterapia con alta-dosis de citarabina (40 casos vs. 14% controles), amsacarina (24 vs. 5%), o ciclofosfamida (36 vs. 12%), y una historia reciente de quimioterapia (92 vs. 62%). La quimioterapia de primera inducción (62 vs. 92%), trasplante de médula ósea (24 vs 50%), permanencia en la habitación de flujo de aire-laminar (68 vs 89%), y recepción previa de una carboxiureidopenicilina (8vs 53%) y vancomicina sistémica (8 vs 33%) fueron significantes factores protectivos. Por análisis multivariado, una historia reciente de quimioterapia (proporción de desigualdad de 21.2) y terapia con citarabina en dosis-altas (6.3) fueron significantes factores de riesgo independientes para bacteremia por estreptococo viridans. Una permanencia en una habitación de flujo aéreo laminar (0.06) y la recepción previa de una carboxiureidopenicilina (0.08) fueron significantes factores protectores independientes.

Debido a que la historia pasada reciente de la quimioterapia y citarabina en dosis-altas fueron asociadas con bacteremias por estreptococos viridans, hipotetizamos que estas infecciones fueron atribuibles a daño quimioterapia-inducido hacia la mucosa oral y realizamos un estudio de grupo prospectivo para identificar la puerta de entrada. Todos los pacientes que permanecieron en habitaciones de flujo-aéreo laminar entre el 1 de Agosto, de 1992, y el 31 de Enero de 1993, fueron examinados por un dentista, en la admisión y semanalmente.

para mucositis, determinación del índice de los dientes completos (DMF), ausentes, cariados e índices de placa. Al final de cada consulta, fue colectada una muestra de saliva por lavado bucal con 2 ml de sol. salina diluida serialmente, y extendida en agar sangre. Las colonias de estreptococos viridans fueron diferenciadas con unos lentes binoculares y cada tipo morfológico fue seleccionado y almacenado a -70%. Los aislados estreptocócicos colectados de la saliva de pacientes bacterémicos antes de la aparición de bacteremia fueron comparados con los aislados sanguíneos en base al biotipo, susceptibilidad antimicrobial, y ribotipo.

Fueron seguidos 49 pacientes durante admisiones. Fueron colectados 405 aislados de streptococos viridans desde 194 muestras de saliva: 214 *S. Mitis* 1 (53%), 102 *S. Oralis* (25%), 43 *S. Sanguis* (11%), 11 *S. Mitis* 2 (3%), y otros 35 (9%). La cuenta bacteriana media en saliva fue de 10 unidades formadoras de colonias (GFU) por ml, con estreptococos viridans 5 x 10⁶ CFU/ml, sin diferencia entre los pacientes que desarrollan una bacteremia estreptococcica viridans y los otros. Los aislados de streptococos viridans estaban distribuidos entre 13 biotipos y 15 patrones de susceptibilidad antimicrobiana, 7 de los 49 pacientes (14%) desarrollaron una bacteremia por streptococo viridans (4 *S. Mitis* 1 y 3 *S. Oralis*) durante el estudio. *Streptococos viridans* con el mismo ribotipo como la cepa responsable de la bacteria recuperados de la boca de todos los pacientes bacterémicos antes de la aparición de bacteremia. Ribotipos similares nunca fueron compartidos por cepas de diferentes pacientes. El DMF y los índices de placa no fueron predictivos del riesgo de bacteremia estreptococcica viridans.

La mucositis oral fue más frecuente entre los pacientes que desarrollaron una bacteremia por estreptococo viridans que entre los otros, pero la diferencia no fue significativa (7 de 7 vs 31 de 50 admisiones $p=0.08$, prueba exacta de Fisher). Todos los cultivos de vigilancia de orina ($n=290$) y heces(260) fueron negativos por estreptococo viridans y todos los pacientes que tenían bacteremia por estreptococo viridans tenían cultivos de heces bacterianos aeróbicos estériles. De los 310 cultivos de garganta, 14 (5%) produjeron un cultivo puro de estreptococos viridans pero nunca fueron asociados con bacteremia estreptocócicas viridans. Ninguno de los pacientes bacterémicos tenía un sitio de inserción del catéter colonizado por estreptococos viridans en el momento del aislamiento del organismo desde la sangre. Estudios previos han demostrado que la edad menor de 18 años, leucemia linfocítica aguda, y tratamiento in vitro de transplantados con anticuerpos y complemento fueron factores de riesgo para bacteremia estreptocócicas viridans en pacientes de trasplantes de médula ósea. La neutropenia profunda, la profilaxis oral con cotrimoxazol, o un tratamiento de fluoroquinolona, para gastritis con antagonistas H₂-receptores y citarabina en dosis-altas también se han asociado con bacteremias estreptocócicas viridans en pacientes de cáncer. En nuestro estudio, los pacientes en riesgo de bacteremia estreptocócica viridans fueron aquellos expuestos a cursos repetidos de quimioterapia de cáncer de dosis-alta, especialmente aquellos que recibieron citarabina de dosis-alta. El riesgo de desarrollar una bacteremia por estreptococos viridans fue 21 veces mayor para pacientes expuestos repetidamente a quimioterapia en dosis-alta que para aquellos que recibieron su primer curso de quimioterapia, y esto se debe usar como un predictor para la selección de pacientes

para los cuales pueden ser útiles los antibióticos de primera línea para organismos gram-positivos. Los pacientes en habitaciones de flujo aéreo-laminar tuvieron un riesgo menor de bacteremia estreptocócica viridans que aquellos en habitaciones normales. Puesto que la habitación de flujo aéreo-laminar por sí misma probablemente no está relacionada a una producción en el riesgo de infecciones estreptocócicas, esto sugiere un efecto protector de medidas profilácticas usadas en tal sala (ej. descontaminación gastrointestinal, profilaxis oral). Interesantemente, el régimen profiláctico que usamos fue vancomicina oral, polimixina, y tobramicina, mientras que la descontaminación gastrointestinal con co-trimoxazol o una fluoroquinolona ha sido descrita como un factor de riesgo para las infecciones estreptocócicas en pacientes de cáncer. Aunque las ulceraciones orales se han propuesto como una puerta de entrada para infecciones de la corriente sanguínea por estreptococo viridans, todos los estudios excepto fallaron para demostrar una asociación significativa entre las infecciones estreptocócicas viridans y mucositis. Nuestro resultado también sugirió que el daño inducido por la quimioterapia a la mucosa oral debe favorecer la bacteremia estreptocócica viridans. Sin embargo, no encontramos asociación significativa entre la ocurrencia de mucositis e infecciones de la corriente sanguínea por estreptococos viridans, pero el número de pacientes infectados puede haber sido demasiado pequeño para que la asociación alcanzara significancia estadística. Alternativamente, algunos investigadores sugirieron que la mucosa gastrointestinal o las líneas venosas centrales pueden representar fuentes potenciales de infecciones estreptocócicas viridans en pacientes de cáncer. Sin embargo, Elting et al. encontraron que la toxicidad gastrointestinal sólo inducida por quimioterapia no

fue un factor de riesgo y que se requirieron factores adicionales, tales como terapia con antagonistas receptores H₂, probablemente porque facilitan el sobrecrecimiento de organismos gram-positivos en un medio ambiente alcalino gástrico. En nuestro estudio, los cultivos de vigilancia de heces y accesos vasculares fallaron para identificar un reservorio de estreptococos viridans y la ausencia de estreptococos viridans en las heces de éstos pacientes en vancomicina oral mostró que la colonización estreptocócica de su tracto gastrointestinal inferior fue negligible comparado con la de su cavidad oral.

3.3.3. Granuloma Piógeno Intraoral después de Transplante de Médula Ósea.

Los pacientes de transplante alogénico de médula ósea comúnmente tienen complicaciones orales relacionadas a su enfermedad o a su tratamiento, como son: xerostomía, mucositis, caries, infección, hiperplasia gingival, gingivitis, periodontitis y enfermedad de injerto-versus-huésped. Estas complicaciones orales en un transplante de médula ósea, en el cual ocurrió granuloma piógeno intraoral.

El transplante de médula ósea es un procedimiento ampliamente usado en el tratamiento en los desórdenes inmunológicos y hematológicos, estos desórdenes pueden ser malignos como no malignos tales como leucemia aguda y crónica, anemia aplásica, talasemia, inmunodeficiencia combinada, severa en niños, linfomas y otros.

Complicaciones: Incluyen hemorragia e infección debido a la inadecuada proliferación de la médula ósea o también la falla en el injerto.

La enfermedad de injerto-versus-huesped es una complicación mayor del trasplante de médula ósea que ocurre en forma crónica o aguda. Resulta desde células T del donador inmunocompetente que reaccionan contra antígenos de células huésped.

Los órganos que son afectados son: piel, tracto gastrointestinal e hígado. Se desarrolla GVHD aguda dentro de los primeros 100 días después del trasplante esto ocurre en un 35% a 70% de los hermanos HLA- iguales. La GVHD crónica ocurre en un 25% a 45% de los sobrevivientes a largo plazo de aloinjertos de hermanos HLA- iguales. Puede ser limitada o involucrar a varios órganos.

La piel casi siempre es afectada con lesiones liquenoides superficiales se empleara terapia inmunosupresiva con metotrexato o ciclosporina.

Complicaciones Orales: Son muy comunes después del trasplante. Ocurre en un 70% de los receptores BMT y se observan en un 95% en pacientes adultos que reciben radiación en todo el cuerpo.

Las complicaciones orales son producidos por los gérmenes inmunosupresivos, infecciones oportunistas y GVHD esto representa un papel muy importante en el manejo de la odontología.

El granuloma piógeno oral se describe como un tejido de granulación hiperplásico.

Caso 1: Un hombre de 19 años de edad con Leucemia mielógena aguda fue sometido a un BMT alogénico desde su hermano HLA- idéntico. Su tratamiento preparatorio

pretransplante consistió de arabinósido atosina (100 mg-kg-día x 5 días), ciclofosfamida (60 mg-kg-día x 2 días), y 5 Gy de radiación total del cuerpo en una fracción única.

La GVHD crónica fue diagnosticada 4 meses post-BMT. clínicamente había pequeñas áreas de descamación cambios liquenoides (parecidos a un encaje) en la mucosa bucal. A los 18 meses post-BMT la piel de su cara y tronco estaba hasta el punto de trabazón y pérdida de la grasa subcutánea, problemas oculares y de la mucosa oral

A los 22 meses post-BMT, el paciente tenía leve hiperplasia gingival, moderada xerostomia, e hiperplasia de tejido blando (de aproximadamente 1 a 1.5 cm de diámetro) presente bilateralmente en la mucosa bucal se observó también un patrón liquenoides en el dorso de la lengua, conjuntivitis bilateral, alteraciones en la piel sobre las extremidades proximales y en el tronco largo de las líneas oclusales. Se hizo una biopsia excisional de la lesión. Los especímenes histológicos apoyarán a un diagnóstico de granuloma piógeno, ulceración del epitelio subyacente, no hubo evidencia de malignidad.

Las tinciones inmunológicas de virus herpes simple I y II y citomegalovirus fueron negativas. Se hizo el examen histológico del lado derecho se confirmó el diagnóstico de granuloma piógeno.

Todos los signos de GVHD se habían resuelto desde su seguimiento en enero de 1993 y no hubo recurrencia del granuloma piógeno.

Caso 2: Hombre de 45 años de edad, tenía leucemia linfocítica en agosto 1986. Comenzó a ser resistente a la terapia y progreso hacia una enfermedad prolinfocítica. La quimioterapia post-transplante consistió en dosis altas de busulfan (4mg/kg-día x 4 días) y ciclofosfamida (60mg/kg día x 2 días). El 17 de agosto de 1989 el paciente fue sometido a BMT alogenico desde un hermano HLA-idéntico.

Se diagnóstico GVHD oral crónica 4 meses post-BMT. clínicamente presentaba ulceraciones y en piso de la boca, su tratamiento con ciclosporina 400 a 550 mg por día en dosis divididas. 11 meses post-BMT las úlceras habían sanado y habían placas engrasadas en la mucosa bucal. 14 meses post-BMT regreso dos lesiones pedunculadas recientes en la mucosa bucal derecha de (2x1cm y de 1x1cm), se realizó biopsia excisional el 12 de octubre de 1990. Su diagnóstico fue indicativo de tejido de granulación hiperplásico y fue interpretado como granuloma piógeno. Las capas inmunológicas del virus herpes simple I y II y de citomegalovirus fueron negativas del paciente eran estables, sin recurrencia al granuloma piógeno.

Caso 3: Paciente de 36 años se le diagnóstico leucemia mielógena aguda el 28 de marzo de 1990 fue sometida a BMT de la preparación con busulfan y ciclofosfamida el 24 de septiembre de 1990. El donador fue su hermana HLA- igualada.

Cinco meses después del transplante su boca exhibía GVHD crónica con ulceraciones superficiales, con un desarrollo lesiones liquenoides en la mucosa oral y en la lengua. El examen clínico a los 7 meses post-BMT reveló mucositis oral severa y sintomática fueron evidentes reacciones de la GVHD crónicas.

ulceración gruesa y alargamiento de las masas tisulares blandas. Se realizó biopsia incisional en el labio inferior. Diagnóstico: mucosa escamosa benigna con ulceración y tejido de granulación hiperplásico con tendencia a granuloma piógeno.

11 meses post-BMT persistió la hiperplasia de la mucosa, se realizó una biopsia en la mucosa izquierda y los datos clínicos granuloma piógeno. El tratamiento de estas lesiones consiste en excisión quirúrgica.

3.3.4. Condición Oral de Pacientes con Leucemia y Anemia Aplástica Severa.

Veinte pacientes con leucemia y siete pacientes con anemia aplástica severa quienes habían sido tratados con trasplante de médula ósea fueron investigados 1 año después de su tratamiento para evaluar su condición oral diez pacientes tenían enfermedad de injerto-versus-huésped (GVHD) crónica y 3 tenían GVHD moderada

Se observaron cambios clínicos en 16 pacientes en su mucosa oral como son candidiasis, streptococo mutans y lactobacilos. El trasplante de médula ósea (BMT) se usa con frecuencia en el tratamiento a enfermedades de la médula ósea: tales como anemia aplástica y principalmente leucemia. Los procedimientos para el BMT afectan a los tejidos de la cavidad oral. Las membranas de la mucosa oral pueden estar dañadas por la acción de citotóxica de drogas inmunosupresivas. La radiación usada en pacientes leucémicos afecta el flujo salival e induce xerostomia puede resultar enfermedad injerto-versus-

huesped (GVHD) la cual involucra las membranas mucosas de la cavidad oral y xerostomía también ulceraciones orales

Las drogas inmunosupresivas, tales como metotrexato y ciclosporina, administradas como profilaxis contra GVHD son asociadas con estomatitis o hiperplasia gingival. Con mejoría progresiva en los resultados del BMT alogénico, aumentan los números de sobrevivientes a largo plazo. Se observa GVHD crónica en un 30 y 40%. En los hombres con frecuencia la enfermedad involucra la cavidad oral y las glándulas salivales, resultando en una apariencia liquenoide de las membranas mucosas y algunas veces un pronunciado síndrome secante parecido al Síndrome Sjogren

MATERIALES Y METODOS: De 47 pacientes consecutivos en el hospital Hudding, Estocolmo, Suecia, tratados con BMT para anemia y leucemia, 27 sobrevivieron 1 año o más de un año. Un año después otros 14 tenían leucemia linfocítica aguda (LLA) otros dos tenían leucemia mielocítica crónica (LMC) y siete tenían anemia aplásica severa. 26 fueron receptores de aloinjertos (dos recibieron médula de donadores quienes no estaban completamente igualados, uno tenía un donador familiar HLA-identico y los dos pacientes con leucemia mielogena crónica recibió médula de un gemelo idéntico). El régimen de condicionamiento para pacientes con anemia aplásica incluyó ciclofosfamida seguido de 10 Gy de radiación sin fraccionar en todo el cuerpo, se les aplicó metotretato intravenoso a 20 pacientes durante 100 días

El diagnóstico de GVHD crónica se basa en los siguientes criterios: 1.-Apariencia de la membrana mucosa y piel, 2.-

Pruebas de función hepática y, 3.- Especímenes de biopsia obtenidos de la mucosa oral, piel e hígado. La GVHD crónica fue clasificada como leve, moderada y severa.

Mucosa Oral: La condición de las membranas de la mucosa oral de acuerdo a su apariencia clínica se observa con elevado enrojecimiento liquenoide ulcerada. La biopsia del labio se realizó al año siguiente se observaron cambios muy ligeros tanto en la mucosa como en las glándulas salivales.

La colonización de *Candida Albicans* se determinó por los medios de cultivo con Agar Shouraud se obtuvo material del dorso de la lengua, siendo positiva la siembra.

Método para la evaluación de la saliva. Colección de saliva de las glándulas en reposo el paciente se encontraba en reposo y expectoró saliva producido durante 5 a 15 minutos y luego se calculó el volumen minuto de flujo salival. Las glándulas salivales fueron estimuladas por masticación de parafina, durante 5 a 15 minutos y luego se calculó el volumen minuto del flujo salival en reposo y estimulado. Los valores normales (en personas de 15 a 59 años de edad) en estado de reposo son de 0.25 a 0.35 ml por minuto y cuando se produce estimulación de 1.0 a 3.0 ml minuto y para niños menores de 13 años el flujo salival es menor.

Las colonias de estreptococos mutans por milímetro de saliva, se determinaron en un medio selectivo de Agar por incubación anaeróbica de diluciones de la saliva parafina estimulada por 48 horas. Al final también se detectaron del cultivo lactobacilos.

Caries Dental. El status de caries antes del transplante fue determinado desde radiografías con una inspección meticulosa a nivel odontológico y medico antes del transplante

El status de caries en 27 pacientes, 1 año después del transplante, fueron examinados clínicamente y radiográficamente. Las lesiones cariadas fueron clasificadas como incipientes y caries en la superficie de la raíz

Al próximo año se hizo otro registro el cual dio un diagnóstico nuevo. Las caries ya no presentaban ninguna lesión nueva pues ya no hubo progresión de caries desde el registro antes del transplante. De los 27 pacientes, 10 representaron lesiones cardiacas nuevas, en el seguimiento de un año.

Resultados: Trece de los 27 pacientes habian desarrollado GVHD crónica en 10 pacientes está fue leve e involucró solo en boca, piel e higado. Estos pacientes fueron tratados con bajas dosis de prednisolona. Una paciente con GVHD crónica severa que afectaba la piel, higado, pulmones, esófago y tracto gastrointestinal. Ella murió de septicemia 3 años después del transplante.

Otros 7 pacientes presentaban clínicamente células epiteliales necróticas en la membrana mucosa y otros dos pacientes sólo presentaban elevado enrojecimiento, tres tenían cambios liquenoides atróficos y uno tenía una apariencia liquenoide erosiva.

Ninguno de los 6 pacientes que recibió ciclosporina exhibió hiperplasia gingival.

En 8 de los 27 pacientes se detectó crecimiento de *Candida albicans*. Cinco de estos pacientes no tenían GVHD clínica, mientras que tres de ellos fueron considerados con GVHD leve.

En 24 pacientes se hizo muestreo de saliva completa se observó atrofia de las glándulas salivales menores en el cual se hizo la siembra y después en el diagnóstico: *Streptococcus mutans* ($>2.5 \times 10^6$ CFU/ml de saliva).

3.3.5. Una Relación Inusual Aparente entre la Caries Agresiva y las Manifestaciones de la Mucosa Oral de Enfermedad Crónica para la Mucosa Oral de Enfermedad Crónica del Injerto-vs-Huésped.

Son bien conocidas las complicaciones orales de enfermedad crónica del injerto-vs-huésped y pueden estar presentes en personas

Caso Clínico: Una mujer de 29 años de edad con enfermedad crónica de injerto-vs-huésped después del trasplante de médula ósea alogénico su diagnóstico una severa agresión tanto en mucosas orales como caries. Las extracciones de los dientes facilitaron la recurrencia de las lesiones orales después de 3y medio años no ha mostrado cambios adversos después se rehabilitó con prótesis total.

La enfermedad crónica del injerto-vs-huésped es una secuencia del común trasplante de médula ósea se considera que es una de las complicaciones más serias del aloinjerto de médula ósea parte de ellos se ven afectados como son piel, hígado, tracto gastrointestinal, conjuntivas, glándulas exócrinas

y membranas mucosas y serosas. La presentación GVHD varia considerablemente en extension y severidad.

La mucositis, xerostomia e infecciones pueden ser debilitantes, conduciendo a disfagia y una condición total de higiene oral. La xerostomia causada en GVHD crónica características histopatológicas del Síndrome de Sjogren.

Reporte del Caso: Se encontró que una mujer de 29 años de edad, tenia leucemia mielógena crónica en marzo de 1988. Ilegó con su médico de cuidados primarios con una historia de 3 meses de fatiga, hematomas y susceptibilidad e infecciones virales.

Los estudios de laboratorio revelaron una cuenta de células sanguíneas blancos de $370\ 000\text{-mm}^3$, cuenta plaquetaria $525\ 000\text{-mm}^3$, nivel de hemoglobina $8.1\ \text{mg-dl}$.

El análisis cariotipo reveló la presencia de cromosomas Filadelfia. Fue referida a un oncólogo para su tratamiento. La quimioterapia inicial consistió de alopurinol e hidroxiurea, $1.5\ \text{gr}$ por día. La cuenta disminuyó hasta $8\text{-}100\text{-mm}^3$ por la primera semana de julio 1988. Durante la terapia tuvo un episodio de peritonitis el cual se resolvió.

Posteriormente la paciente fue referida al hospital John Hopkins para BMT alogénico se usó un regimen de condicionamiento pretransplante de 7 días de ciclofamida y radiación de todo el cuerpo. Esto se complicó por náusea y vómito repetido. La paciente recibió un transplante HLA- idéntico ABO-igualado de su hermana el 22 de julio de 1988. Después del

transplante se le dio el tratamiento con norfloxacina, vancomicina, aciclovir y ciclosporina. Ocho días después del transplante se desarrolló una fiebre de 39.4 °C y se agregaron tetraciclina, gentamicina y miconazol. Los cultivos posteriores de garganta y orina fueron positivos y la candida albicans presente en el cual se administró anfotericina B. alrededor de 10 días se notó que la paciente tenía anomalías transitorias en la prueba de función hepática durante varios días se presentó otra prueba para la función hepática, la cual ya era normal sugiriendo una resolución de la enfermedad venooclusiva hepática.

En la cuarta semana después del transplante se desarrolló un rash prurítico eritematoso en la espalda, tórax, brazos, piernas. La biopsia de la piel confirmó el diagnóstico de GVHD grado II, y se inició el régimen de metilprednisolona de 2.5 mg/kg-día.

Durante la quinta semana la cuenta WBC se elevó hasta 2000/mm³. Los antibióticos fueron discontinuados gradualmente y se graduó, la metilprednisolona hasta 1.0 mg/kg-día en el 41 día fue dada de alta, 45 días después de la BMT con un nivel de hemoglobina 9.5 mg-dl, hematocrito 28.4%, cuenta WBC de 4900/mm³ y cuenta plaquetaria de 69 000/mm³.

Durante las tres semanas siguientes, declinaron las cuentas WBC y el recuento plaquetario de 700/mm³ respectivamente, a los 66 días del transplante. El examen de cabeza y cuello se notó una úlcera de 0.5 cm en el paladar duro. Se pensó que esa úlcera era de origen viral, se inició terapia con aciclovir de 200mg cinco veces al día, se obtuvieron cultivos virales. Se

considero que la GVHD estaba bien controlada en esa época y se disminuyó gradualmente la dosis de esteroide. La paciente fue remitida al hospital 70 días después de BMT con dolor en la rodilla, dolor de cabeza, fiebres intermitentes de 38.4 C, náusea, vómito, todavía estaba la lesión palatina, no se notaron rashes, hematomas o petequias de la piel. Durante esta permanencia en el hospital la paciente tuvo una exacerbación de la GVHD y la biopsia de la piel se confirmó nuevamente GVHD grado II. El régimen esteroide se cambió desde prednisona hasta metilprednisolona, 1mg/kg-día. Luego se disminuyó en 0.5 mg/kg-día.

También se reportó que un cultivo sanguíneo de citomegalovirus obtenido antes de la admisión fue positivo durante la admisión. En la dada de alta todavía presenta neutropenia.

A los 94 días después del trasplante se reportó que sus ojos tenían comezón periódicamente y su boca estaba ligeramente seca. El examen reveló que la lesión de la úlcera persistía aún en el paladar duro, y candidiasis en la mucosa bucal derecha y una gran ulceración en la cavidad oral del lado izquierdo sugestiva de GVHD. La cuenta de WBC fue de 1400/mm³ y la cuenta plaquetaria de 43 000/mm³. A la siguiente semana se observó la cuenta WBC 4900/mm³ y la química del suero reveló anomalías leves en la función hepática. El examen clínico indicó que todas las ulceraciones habían mejorado al igual que sus ojos estaban húmedos y sin cambios dérmicos.

Por los 110 días después del trasplante las cifras de células sanguíneas habían disminuido hasta el punto que ella

volvio a ser dependiente de la transfusion. Se sospechó que se habia desarrollado supresion de la médula ósea y persistia la náusea y el vomito. fue dada de alta a los 125 dias después del BMT pero se requirió hiperalimentación continua y otro cuidado de apoyo.

La paciente requirió otra admision al hospital en el dia 207 tiempo en el cual se desarrollaron sintomas severos del tracto gastrointestinal que se presumió estaban asociados GVHD presentándose una notable deshidratación con un resultado de diarrea. Entonces se le administro un estudio de talidomida para el manejo de GVHD. La paciente presentó ictericia y los niveles de enzima hepática continuaron siendo anormales.

La fosfatasa era de 875 UI-L, la aminotransferasa aspartato era de 258 UI-L, la aminotransferasa alanina de 148 UI-L, la bilirrubina directa de 15mg-dl y la bilirrubina total 28.4 mg-dl. Una biopsia hepática diagnóstica hepatitis no A-, no B, y GVHD activa durante este periodo en el hospital la condición total del paciente era pobre con extrema fatiga y acortamiento de la respiración durante el ejercicio leve. La xerostomia aumento por lo cuál se mantuvo a este paciente con dieta liquida. Habia grandes placas glosales amarillas, sus ojos tenian un flujo doloroso y abundante, se escuchaban estertores en lóbulo inferior izquierdo del pulmón y el abdomen estaba distendido con ascitis obvia y era difusamente delicado a la palpación leve. Se notó hepatomegalia, 249 dias después del trasplante la cuenta WBC fue de 3600-mm^3 y la cuenta plaquetaria de $105\ 000\ \text{mm}^3$.

Durante esta admisión hospitalaria, la paciente indicó que creia que su dentición estaba comenzando a deteriorarse sólo se

le proporciono cuidados paleativos orales y nuevamente fue dada de alta a casa

Aproximadamente 1 mes después fue hospitalizada localmente por el oncólogo quien proporciono la quimioterapia inicial. El diagnóstico fue neumonía fulminante por candida. Se desarrolló sepsis por estreptococos epidermis

Después de una estancia de 7 semanas, fue dada de alta con un proposito reservado. Cuando el paciente regresó al Hospital John Hopkins para su evaluación anual en julio de 1989 fue admitida al hospital para su manejo con las complicaciones de GVHD. Sus manifestaciones en ese momento dolor de boca y garganta que evitaban que deglutiera, el dolor era tan severo que tenía dificultad para tomar líquidos. Aunque continuó recibiendo nutrición parenteral, tuvo una pérdida de peso de 4 300 kg. en un periodo de 2 meses. Sus medicamentos para GVHD incluyeron ahora talidomina 300 mg cuatro veces al día, prednisona 2.5 cada otro día, anfotericina B intravenosa, y nistatina tópica cada día.

El examen bucal mostro eritema generalizado de toda la mucosa bucal y las papilas de la lengua atrofiadas y lesiones liquenoides en la mucosa oral. La dentición en pobre condición debido a la caries. Los cultivos mostraron herpes simple (HSV) y candida albicans. Estudios de laboratorio revelaron una cuenta WBC de 3 500-mm³, cuenta plaquetaria 47000-mm³, hematocrito de 34%. Las pruebas de función hepática fueron significantes con niveles de: fosfatasa alcalina 1201 UI-L, aminotransferasa aspartato 121 UI-L, aminotransferasa, alanina 165 UI-L, bilirrubina directa 5.4 mg-dl, bilirrubina total 8.5 mg-dl, albúmina

en suero 2.0 mg-dl y proteína total 3.2 mg-dl. Se inició tratamiento con aciclovir intravenoso y antibiótico de amplio espectro con una mejoría en los síntomas.

En el día 374, la paciente fue dada de alta. La cuenta WBC fue de 3000-mm^3 , cuenta plaquetaria $113\ 000\text{-mm}^3$ y el hematocrito fue de 36.7%. Continuó la hiperalimentación intravenosa, su medicamento incluyó talidomida 300mg cuatro veces al día y metilprednisona 32 mg dos veces al día y enjuagues orales cuatro veces al día. A pesar de las mejorías vistas, su preocupación de la paciente era su regreso a casa para morir.

En octubre de 1989, aproximadamente 441 días después de la BMT, la paciente llegó a nuestro servicio dental con severo dolor oral generalizado, la paciente presentaba ictericia era transportada en silla de ruedas y requirió asistencia para cambiarse al sillón dental. El examen clínico mostró profunda xerostomía y caries dental agresiva, similar a la vista después de la radiación de cabeza y cuello. Los dientes estaban completamente rotos. Las mucosas inflamadas ulceraciones grandes en la cavidad oral. Se obtuvo una radiografía panorámica la cual sugirió un status no restaurable de la dentición. Se llevó a cabo una odontectomía total en la sala de cirugía. Sus medicamentos en el tiempo de la cirugía incluyeron hiperalimentación intravenosa, anfotericina B y aciclovir, además estaba tomando metilprednisolona 8 mg cada otro día, talidomida 300 mg cuatro veces al día, trimetoprim 800mg, sulfametoxazol 300 mg, 2 veces al día y nortriptilina 25 mg 1 hora antes de acostarse. Los análisis de laboratorio WBC 2400 mm^3 , cuenta de:

células sanguíneas rojas	2 660 000 mm ³
cuenta plaquetaria	219 000 mm ³
hematocrito	30.5 %
hemoglobina	10.2 gm-dl
fosfatasa alcalina	847 UI- dl.
aminotransferasa aspartato	77 UI- l
aminotransferasa alanina	169 UI- l
albúmina en suero	2.7 gm-dl
nivel de proteína total	4.5 gm-dl

El 16 de noviembre de 1989, se terminó la odontectomía total en una unidad de cirugía ambulatoria con el uso de sedación consciente intravenosa y anestesia local. Su tratamiento corticosteroides y antibiótico de amplio espectro. Todos los dientes fueron extraídos sin dificultad y se hizo alveoplastia para facilitar el cierre primario, no hubo complicaciones. Fue dada de alta a casa al día siguiente con una recuperación sin acontecimientos desde la sedación.

En la primera consulta postoperatoria, 5 días después de la cirugía, se notó curación sin complicaciones y la paciente manifestó una disminución de malestar oral. Las ulceraciones de la lengua y de la mucosa parecía que se estaban resolviendo.

Antes de la consulta siguiente fue admitida por su oncólogo para manejar una infección estafilocócica que surgió desde el catéter de Hickman. Durante este intervalo el aciclovir intravenoso se cambió a la forma oral y la dosis disminuyó desde 400 mg hasta 200 mg cinco veces al día. Sin embargo, la dosis de metilprednisolona se aumentó a 32 mg cada otro día. En la

siguiente evaluación la paciente presentó cushinoide notablemente elevada, pero estaba mucho menos icterica, aún era conducida en silla de ruedas podía desplazarse por ella misma e inclusive al sillón dental subió sin ayuda, en tanto las ulceraciones de la cavidad oral y la lengua casi se habían curado.

En enero de 1990 la paciente regresó al Hospital John Hopkins para una evaluación de la GVHD. Se encontró que había mejorado enormemente. Estaba comiendo bien y había ganado peso, la ictericia había disminuido. Se vieron en el paladar duro lesiones pequeñas de origen herpético. En ese tiempo su medicamento incluyó talidomida 300 mg cuatro veces al día y metilprednisolona 16 mg cada otro día. A los dos meses se observó que estaba caminado con la ayuda de una andadera había aumentado enormemente su vigor. La pigmentación de su piel casi era normal no tuvo evidencia de ulceraciones intraorales. Su flujo salival estaba notablemente mejorado. La prótesis totales se iniciaron a los 6 meses después de las extracciones las dentaduras fueron colocadas el 20 de julio de 1990, dos días antes de su segundo aniversario de su BMT aceptó bien las dentaduras a los dos meses se observó que no reveló ulceraciones orales u otros problemas. La paciente estaba caminando sin ayuda y reportó poca fatiga con el ejercicio y fueron discontinuados sus medicamentos.

Se suspendió la talidomida en agosto de 1990, fue evaluada nuevamente en octubre de 1990, se observó que la GVHD era inactiva, la biopsia de la piel fue negativa para GVHD y que esta se había resuelto completamente. En julio 1991 se hizo una nueva evaluación la cual manifestó un buen estado en el

paciente y una exitosa función para las dentaduras. La paciente fue colocada en consulta de recordatorio anual para monitorear su condición oral

En julio 1992, la paciente fue evaluada nuevamente y no se observaron lesiones orales, presentó dificultad menor para la prótesis mandibular, sin embargo, la función fue satisfactoria.

CAPITULO 4

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Es de suma importancia el diagnosticar los diferentes tipos de leucemia, ya que con ello sabremos utilizar el tratamiento adecuado para cada paciente. Se analizará cuales son los criterios diagnósticos de cada tipo de leucemia.

4.1. Leucemia Aguda.

Se establece el diagnóstico de leucemia aguda cuando se comprueban los siguientes elementos:

- Presencia de células blásticas anormales en la sangre.
- Infiltración de la médula ósea con células blásticas anormales (deben de constituir por lo menos el 30% de las células nucleadas). Evidencia de enfermedad progresiva.

Protocolo para un Enfermo con Leucemia Aguda.

Historia Completa que incluya

- Antecedentes familiares.
- Antecedentes laborales.
- Antecedentes patológicos.
- Antecedentes de exposición a radiaciones o agentes químicos.
- Exploración física completa, poniendo especial atención:
 - Temperatura.
 - Areas ganglionares y esplénicas.
 - Fondo de ojo y pares craneales.
- Localizaciones posibles de una infección.

- Piel, con atención a las axilas.
- Orofaringe (encías)
- Pulmones.
- Area perianal.
- Exámenes de sangre periférica:
 - Hematocrito, recuento leucocitario, recuento plaquetario.
 - Fórmula leucocitaria.
- Exámen de Médula Osea:
 - Biopsia para determinar la celaluridad.

Extensiones del aspirado medular teñidos con el método de Wright, sudán negro esterasas, reactivo ácidoperyódico de Schiff, tinción de azul de Prusia para el hierro, y tinción de inmunofluorescencia para la transferasa terminal.

- Cariotipo.
- Bioquímica sanguínea y otras pruebas.
 - Electrólitos, ácido úrico, BUN y muramidasa.

Pruebas de coagulación, incluidos fibrinógenos, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina.

- Líquido cefaloraquídeo.
- Examen del sedimento del centrifugado teñido con técnica de Wright.
- Radiografías.
 - Radiografías de tórax PA y lateral.
- Protocolo de transfusión.

Determinar el grupo sanguíneo y HLA si el paciente tiene linfocitos circulantes.

Hacer lo mismo en los familiares que estén de acuerdo en donar plaquetas o granulocitos al paciente.

Protocolo especial para pacientes con leucemia aguda linfoblástica.

Sangre Periférica.

Determinación de los marcadores de superficie celular T y B. Si no es posible, realizar las fosfatasas ácidas en una extensión de sangre periférica.

Hacer la reacción de tartrato-resistencia de las fosfatasas ácidas para descartar tricoleucemia.

Leucemia Granulocítica Crónica: El diagnóstico de leucemia granulocítica crónica y su diferenciación de otros trastornos mieloproliferativos es comúnmente bastante fácil, pero ningún hallazgo aislado es patognomónico. A continuación se señala un grupo de anomalías que tornan el diagnóstico virtualmente de certeza:

-Un recuento leucocitario total de 30 000 células por mm^3 o más.

-Un típico espectro ordenado de inmadurez granulocítica en la sangre con porcentajes menores de células menos maduras que de células más maduras.

-Menos del 30% de mieloblastos o de promielocitos en la sangre (en el caso de un porcentaje mayor es necesario considerar una leucemia granulocítica aguda o una fase blástica de leucemia granulocítica crónica).

-Actividad de fosfatasa alcalina leucocitaria no mayor de 30-Esplenomegalia (a menos que se encuentre presente el cromosoma filadelfia (Ph)).

-Presencia del cromosoma Ph. Si está presente, el diagnóstico se acepta aun cuando no exista la esplenomegalia. El hallazgo aislado de dicho cromosoma no puede considerarse patognomónico.

-Médula ósea hipercelular con hiperplasia mieloide y con no más que un grado moderado de fibrosis.

Leucemia Linfocítica Crónica: Para el diagnóstico la base necesaria y suficiente es un número absoluto de linfocitos superior a 15×10 por litro, conformado por leucocitos pequeños bien diferenciados, en un paciente de edad adulta.

Determinar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que presentan sintomatología similar a la Leucemia, es importante para la elección del tratamiento adecuado, y de los medios de prevención que se deben de tener en un consultorio dental. Es por lo antes mencionado que estudiaremos a las enfermedades con las cuales tiende a confundirse el diagnóstico.

4.2. Diabetes mellitus.

La diabetes mellitus es un síndrome que manifiesta un trastorno metabólico que cursa con hiperglucemia, la que a su vez es consecuencia de una deficiencia en la secreción de insulina o de trastorno en el efecto biológico de la misma. En la actualidad, se considera que el término tradicional de diabetes mellitus no se refiere en realidad a una sola enfermedad, sino a una familia de síndromes que tienen un común denominador la hiperglucemia y el trastorno metabólico.

Es difícil establecer la incidencia de la diabetes mellitus ya que el criterio de diagnóstico ha sido variable y poco preciso la modificación de factores clínicos, económicos y ambientales, inclusive el tipo de diabetes (tipo I y II, cambian su incidencia según las variables)

• **Clasificación:**

- 1.-Diabetes tipo I (dependiente de insulina) personas menores de 20 años
- 2.-Diabetes tipo II (no dependientes de insulina, asociada o no a la obesidad).
- 3.-Diabetes gestacional
- 4.-Diabetes mellitus secundaria.

Diagnóstico: Los factores que pueden alterar los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa por vía bucal independiente de la presencia de diabetes mellitus son:

- a) Estrés.
- b) Enfermedad intercurrente.
- c) Inactividad Física.
- d) Dieta hipocalórica.
- e) Uso crónico de fármacos.
- f) Envejecimiento.

Complicaciones Tardías de la Diabetes Mellitus: La diabetes mellitus hace al paciente muy vulnerable para que se instale una patología que afecta principalmente al sistema vascular como son: ojos, riñón (glomérulo nefritis intracapilar), infecciones, pielonefritis, abscesos perirrenal, necrosis papilar renal, necrosis tubular renal.

Cirugía y Diabetes Mellitus: La peculiaridad del estrés en la cirugía por una parte en un respuesta exagerada de las hormonas antagonicas y, por otra parte en la incapacidad del organismo para mantener el metabolismo intermedio en condiciones de equilibrio.

El manejo preoperatorio del diabético debe de ser minucioso y tener en consideración diversos factores como son el estado circulatorio las funciones cardiaca y renal, así como los estados neurológicos y metabólicos. Reconocer la magnitud de las mismas, permiten manejar y controlar las condiciones del sujeto antes y durante la cirugía.

El manejo del diabético varia en relación con el tipo de cirugía que se va a realizar. En caso de cirugía menor sin anestesia, los hipoglucemiantes bucales o la insulina que reciba el paciente se suspenden el día de la cirugía y el tratamiento se reanuda hasta que aquella haya sido terminada.

4.3. SIDA.

Enfermedad causada por un retrovirus (HTLV-III) virus linfotrópico T humano tipo III. Esta infección se transmite a través de transfusiones de sangre y relaciones sexuales penetrantes.

El sida se ha observado en varones homosexuales activos, compañeros sexuales de pacientes de sida, niños de madres infectadas y personas expuestas a sangre o productos hematológicos o por transfusión de sangre.

Un 70% ha ocurrido en varones homosexuales o bisexuales. El sida se comporta como enfermedad de transfusión sexual.

Manifestaciones Clínicas: El sida es un estado de inmunosupresión causado por el retrovirus HTLV-III. Este virus infecta un subgrupo de linfocitos de sangre periférica, las células T las cuáles tienen funciones inmunológicas celulares.

Estas células infectadas pierden su capacidad funcional y mueren prematuramente. Este defecto de la inmunidad celular produce sensibilidad a infecciones por agentes oportunistas, con frecuencia de naturaleza viral, micótica o protozoaria. El defecto inmunológico origina el desarrollo de grupos particulares de tumores, en especial Sarcoma de Kaposi y Linfoma no Hodgkin.

Además presentan linfadenopatía generalizada persistente (LGP) con una proporción de 5 a 25% de quienes la padecen, finalmente desarrollará sida.

Los tipos de infecciones oportunistas que se ven en el sida siguen un patrón amplio de infecciones ya que esto causa disminución específica de la porción celular de la inmunidad, las infecciones se deben predominantemente a virus, hongos, protozoarios y bacterias intracelulares facultativas. La característica común de la infección oportunista es la incapacidad del huésped para manejar de manera normal a un agente infectante. En el sida los pacientes pueden tener una infección florida persistente por herpes simple ulceroso, este herpes en un paciente normal sería una erupción vesicular que cura espontáneamente. De igual forma, la incapacidad para eliminar la candidiasis mucosa. Cuando un paciente no responde

de manera normal a infecciones por agentes que normalmente son combatidos por la inmunidad celular, hay que pensar en sida.

4.4. Enfermedades Infecciosas.

Los microbios presentes en el medio ambiente, pueden entrar en contacto con la piel, las faneras y las mucosas de los humanos. Las características genéticas y la competencia inmunológica del hospedante son decisivas para la evolución de relación microbiata, su replicación in situ y eventual colonización hasta integrar la flora correspondiente: la invasión de las estructuras orgánicas adyacentes, su posible diseminación en la economía y la permanencia o eliminación de los tejidos del huésped.

Los cuadros clínicos de las enfermedades infecciosas con frecuencia tienen etiología múltiple, en la patología por anaerobios la participación simultánea o secuencial de varias bacterias es obligada y en las infecciones del tubo digestivo y de las vías respiratorias es frecuente la intervención de bacterias, hongos, parásitos y virus que se refuerzan o interfieren en grado variable.

La simplificación patogénica de la enfermedad infecciosa ha llevado a establecer un paradigma clínico que incluya: fiebre, ataque al estado general (anorexia, astenia, adinamia), cefalea, pérdida de peso y manifestaciones correspondientes a los órganos y sistemas afectados. Sin embargo, la diversidad clínica es muy grande en función de: 1.- la variación, existen cepas microbianas de virulencia muy disímola y la magnitud del

inóculo que puede ir desde el umbral patogénico hasta excesos que desborden la capacidad de manejo. 2.- Las peculiaridades del hospedante afectan la expresión clínica en el caso: a) factores genéticos que modifiquen el carácter o curso de la agresión microbiana, b) competencia inmunológica, inmunodeficiencias primarias o secundarias, c) edad, y el d) sexo de los infectados. 3.- Las características ambientales como el hacinamiento habitacional, las condiciones climáticas, la existencia y densidad de vectores que modulan la aparición de un episodio infeccioso. La medicina contemporánea ha modificado substancialmente la epidemiología y el perfil clínico de las enfermedades infectocontagiosas. Por otra parte las maniobras y manipulaciones médicas invasivas, cada vez más frecuentes y atrevidas, conllevan peligros de contaminación no-imaginados.

No es razonable esperar que las enfermedades infecciosas desaparezcan, ni siquiera que pierdan importancia, cuando mucho podemos pugnar por cierto grado de control.

CAPITULO 5

RECURSOS PREVENTIVOS EN EL CONSULTORIO DENTAL

5.1. Dentista.

Entre los recursos que cuenta el cirujano dentista como medio preventivo, es realizar un buen interrogatorio al paciente, es decir, la historia clínica nos aclara el estado de salud general del paciente, lo cual es de suma importancia en la aplicación de una terapéutica. Teniendo conocimiento de su estado de salud, y del tratamiento que requiere se podrán prevenir posibles urgencias en el consultorio dental. Lo primero que el cirujano dentista debe considerar para un buen examen de cavidad oral, es el de disponer de una buena fuente de luz, el espejo se emplea para obtener visión directa, iluminación, transiluminación y separación. La técnica de examen bucal comprende:

- a.-Se examina la cara y el cuello donde podemos encontrar alguna alteración.
- b.-Se observan los labios y mucosa labial en sus partes blandas y duras.
- c.-Posteriormente se examina la orofaringe la lengua y el piso de boca.
- d.-Se continua con el examen odontológico (dental y periodontal).

En un paciente leucémico, el cirujano dentista debe de valorar al paciente en cuanto a sus ulceraciones bucales si estas

están activas, se remitirá al hematólogo para que por medio de la interconsulta el nos indique si se puede tratar al paciente.

La prevención de las infecciones resulta fundamental en el tratamiento de estos enfermos. Dado que la mayor parte de las infecciones están causadas por microorganismos que colonizan la piel y el tubo digestivo, se han evaluado diversos métodos para suprimir la flora endógena de estos lugares. La mayoría de los centros recomiendan la utilización de mascarillas faciales, el lavado cuidadoso de las manos, colocándose posteriormente los guantes (previamente esterilizados), cubrebocas, y anteojos. Los antibióticos absorbibles por vía oral se utilizan ampliamente de manera profiláctica. Han demostrado ser útiles en la reducción de los episodios febriles, pero se aduce que esta ventaja marginal se ve desequilibrada por el desarrollo de cepas persistentes. Con estas medidas puede retraerse o evitarse la aparición de infecciones bacterianas y fúngicas.

El riesgo de hemorragia espontánea está en relación directa con el grado de trombocitopenia. En las mujeres menstruantes con trombocitopenia debe reducirse al mínimo el sangrado uterino administrando un anovulatorio.

Al realizarse la extracción profiláctica de terceros molares parcialmente erupcionados o impactados en pacientes con cáncer antes de su terapia de cáncer se recomienda en base a las siguientes observaciones: 1.- Los elevados riesgos y dificultades asociados con la extracción post-tratamiento de cáncer, 2.- el potencial de que los terceros molares produzcan patosis en pacientes inmunocomprometidos antes, durante, o inmediatamente después de su tratamiento anticáncer y 3.- el

manejo de terceros molares puede intervenir con el tratamiento de cáncer del paciente.

El elevado conocimiento público de temas de salud ha llevado recientemente a un mayor escrutinio el tema de extracción del tercer molar. Los pacientes ya no toman un papel pasivo en la toma de decisiones, y es la responsabilidad del médico informarlos de las opciones de tratamiento, indicaciones, contraindicaciones y complicaciones asociadas con extracción del tercer molar. A diferencia de la extracción de terceros molares sintomáticos, no están claramente establecidas las indicaciones para la extracción de terceros molares asintomáticos. Fue realizada una conferencia del desarrollo consensual sobre la extracción de terceros molares por los Institutos de Salud Nacionales, durante la cual los participantes acordaron sobre tres temas: 1.- los criterios aceptables para extracción del tercer molar fueron infección, lesiones cariadas no restaurables, quistes, tumores, y destrucción de los dientes y hueso adyacentes 2 - hubo menos morbilidad asociada con la eliminación de terceros molares en pacientes más jóvenes, y 3.- las técnicas predictivas para erupción del tercer molar para las edades de 7 a 9 no fueron suficientemente confiables para pronosticar la suerte o destino del tercer molar y así no fue aceptable la extracción del brote de tercer molar. Aunque hay una amplia variedad de opciones de tratamiento para el manejo de tercer molar impactado, asintomático. Algunos defienden la extracción profiláctica de los terceros molares tan pronto como sea posible, mientras que otros prefieren una propuesta más conservadora.

Los clínicos que se oponen a la extracción profiláctica de los molares asintomáticos impactados insisten que los pacientes se beneficiarían de la preservación de estos dientes para erupción futura o trasplante. creen que si los terceros molares llegan a ser sintomáticos o si está indicada la extracción en una fecha posterior, entonces éstos dientes sólo requieren extracción simple. Estudios recientes pelean la idea elevada morbilidad con la edad y demuestran una baja frecuencia de transformación patológica hacia quistes, tumores, u otras condiciones en terceros molares retenidos por larga-permanencia, y así mismo no recomiendan intervención profiláctica. Descartan el concepto de elevada morbilidad con la edad como un fenómeno asociado casi con todos los otros tipos de cirugía. Algunos señalaron que el riesgo del desarrollo de patosis con terceros molares puede ser reducido posteriormente si el paciente tiene buena higiene oral.

La sociedad de cáncer americana estima que en 1993 aproximadamente diagnosticados 1,170,000 casos nuevos de cáncer en los Estados Unidos. Se han descrito poco acerca del manejo de los terceros molares impactados en preparación para radiación de los maxilares superiores e inferiores y de los tejidos circundantes para pacientes de cáncer debido al riesgo potencial de desarrollo de osteoradionecrosis después de extracción postradiación. Debido a que los terceros molares parcialmente erupcionados pueden producir infección, los pacientes programados para trasplante de médula ósea (BMT) deben recibir extracciones profilácticas. Por otra parte, pueden resultar serias complicaciones durante la fase pancitopénica después del BMT.

El trasplante de médula ósea (BMT) ha llegado a ser un procedimiento ampliamente usado en el tratamiento de una variedad de desórdenes inmunológicos y hematológicos. Las indicaciones actuales de BMT incluyen desórdenes tanto malignos como no malignos tales como leucemia aguda y crónica, anemia aplásica, talasemia, inmunodeficiencia combinada severa en niños, linfoma, y otros desórdenes.

Complicaciones significantes asociadas con el BMT incluyen hemorragia e infección debida a ablación de médula ósea, enfermedad de injerto-vs-huésped (GVHD), falla del injerto, y recurrencia de enfermedad.

Entre las principales complicaciones orales después de realizada la BMT tenemos, mucositis, infección (bacteriana, viral y micótica especialmente candida), Oral GVHD (Aguda y crónica), cambios en la saliva (cualitativamente y cuantitativamente), hemorragias (trombocitopenia), hiperplasia gingival, granuloma piógeno, severa leucoplasia entre otras.

Estas manifestaciones orales tienen causas complejas y pueden ser inducidas directamente por regimenes de acondicionamiento radioterapéutico y quimioterápico pretransplante, o pueden ser consecuencias indirectas de la severa inmunosupresión resultante o de la GVHD. Pueden ocurrir cambios orales inmediatamente después del BMT, pueden ser asociados con injerto de la médula donadora aproximadamente a las 2 ó 3 semanas después de la BMT, o pueden ocurrir semanas a meses después del BMT. No son bien comprendidas las interrelaciones entre varios síntomas orales, y no es

completamente claro el grado hasta el cual la severidad de una condición oral influencia otras complicaciones orales

5.2. Quimioterapia.

En la quimioterapia de las enfermedades neoplásicas continúan produciéndose avances fundamentales. El mayor progreso ha sido el desarrollo de conceptos terapéuticos. Entre estos se encuentran: 1) el planteo de regímenes de tratamiento más efectivos para la administración combinada de drogas, 2) el conocimiento de los mecanismos de acción de muchos agentes antihumorales, 3) la mayor comprensión de los mecanismos de resistencia a las drogas antineoplásicas, 4) el aumento del uso de la quimioterapia sinérgica, y 5) el aumento del conocimiento acerca de ciertos procesos vitales como la iniciación del tumor y la diseminación, implantación y crecimiento de las metástasis.

Los tumores pueden no responder a los agentes quimioterápicos de novo o pueden volverse resistentes al tratamiento después de una respuesta inicial. Es importante entender el mecanismo de resistencia a la droga para la búsqueda de nuevos agentes y para el planteo de regímenes efectivos.

En la actualidad podemos mencionar un número importante de enfermedades neoplásicas que pueden ser curadas mediante un tratamiento que emplee únicamente agentes quimioterápicos o estos agentes combinados con otros métodos.

Entre los principios que han servido de guía para la quimioterapia moderna del cáncer pueden ser resumidas de la siguiente manera

1.- Una sola célula maligna clonogénica puede dar lugar a una progenie suficiente para matar al huésped, por lo tanto, para lograr la curación es necesario destruir cada una de éstas células.

2.-En la quimioterapia antimicrobiana, los mecanismos inmunes y otras defensas del huésped contribuyen en la mayoría de los casos en forma significativa.

3.-La muerte celular producida por los agentes antineoplásicos, sigue una cinética de primer orden, es decir, un porcentaje constante, de células son muertas por una determinada maniobra terapéutica.

La mayoría de los agentes antineoplásicos actúa específicamente en procesos como síntesis de DNA, transcripción o la función de la mitosis de los fibroblastos y por lo tanto en lo que se refiere al ciclo celular específico.

El médico debe disponer de facilidades adecuadas para efectuar una terapia de apoyo vigorosa, algunas de éstas que incluyen transfusiones de plaquetas, la administración de alopurinol para prevenir las complicaciones de hiperuricemia y el empleo empírico de antibióticos de amplio espectro en el paciente neutropénico febril, han sido ampliamente adoptadas, otras incluyendo el uso del trasplante de médula ósea y de

factores de crecimiento hematopoyéticos están siendo intensamente investigadas.

5.3. Tratamiento.

El tratamiento de elección tiene que considerar la etiología de la enfermedad, ya que cada tipo de leucemia presenta su propio tratamiento, y este varía de acuerdo a factores modificadores como lo son: genéticos, edad, metabólicos, ambientales, y fisiológicos.

La pauta de quimioterapia destinada a inducir la remisión completa de la leucemia tendrá mayores probabilidades de éxito si el enfermo se halla en condiciones estables antes de iniciarla. Las hemorragias e infecciones deben tratarse, antes del inicio de la quimioterapia si es posible.

Pocas veces existen síntomas específicos localizadores de infección, pero la presencia de fiebre debe determinar la realización inmediata de un examen físico, de análisis de orina, placa de tórax, hemocultivos y cultivos de las secreciones sospechosas. Tras estas pruebas debe iniciarse inmediatamente la administración de altas dosis de antibióticos adecuados: habitualmente un aminoglucósido y una penicilina semisintética antiseudomonas, con o sin una cefalosporina. Si en 48 horas no se obtiene respuesta, debe iniciarse la transfusión de granulocitos si es posible. Si la falta de respuesta se mantiene, está indicado un antimicótico.

Si se realiza esterilización intestinal, consiste en administrar diversos antibióticos no absorbibles por vía

digestiva. Una pauta útil consiste en tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol (160mg de trimetoprim y 800mg de sulfametoxazol), administradas cada 8 horas. Además, se administrará nistatina en comprimidos 4 millones de unidades, y nistatina líquida, 1 millón de unidades, cada 4 horas, iniciándose 24 horas antes de la primera dosis de quimioterapia y se continuará durante ésta hasta que el enfermo no esté granulocitopénico. Esta pauta es muy efectiva para prevenir infecciones graves, como la candidiasis esofágica, abscesos y sepsis.

En algunos tipos de leucemia, el tratamiento se ha dividido en cuatro pasos, y son:

- 1.- Tratamiento inicial
- 2.- Tratamiento de consolidación
- 3.- Tratamiento de mantenimiento
- 4.- Profilaxis del SNC.

Entre los principios de tratamiento tenemos: la psicoterapia, que consiste en los factores emocionales propios del paciente, y de su familia.

Transplante de médula ósea, se han administrado células de médula ósea provenientes de un hermano con HL-A idénticos a receptores tratados con altas dosis de ciclofosfamida y con irradiación corporal total. El segundo tratamiento reduce la dotación de células leucémicas y limita la capacidad del huésped para rechazar las células del donante. La reacción a una infección es frecuente y se han producido casos de leucemia recidivante.

Inmunoterapia: Se están investigando posibles procedimientos en un intento por reducir a cero las células leucémicas residuales, o retardar la acumulación de clones, por lo general, la inmunoterapia se instituye tras un periodo de intensa quimioterapia.

Radioterapia: En raras ocasiones los sarcomas granulocíticos requieren radioterapia local. También en ocasiones, se produce la invasión leucémica del sistema nervioso central, que puede ser tratada con radioterapia. Dosis totales pequeñas de irradiación (8500-100 rads) pueden aliviar el dolor, reducir la infiltración cutánea y de mucosas, y revertir una compresión de médula espinal.

Tratamiento con Interferón: El interferón humano de leucocitos y el interferón alfa recombinante (r-IFN α) producen remisiones hematológicas y citogenéticas. En 75 y 80% de pacientes tratados con interferón hay supresión parcial ó total del cromosoma Ph. La frecuencia de respuesta es más alta con dosis muy elevadas. Los efectos secundarios agudos más comunes, molestia muculoesquelética, fiebre y escalofrío remiten en la mayoría de los pacientes, pero con frecuencia lo sustituyen por síntomas de fatiga, depresión, letargo, falta de atención, pérdida de peso, ausencia de libido y alopecia leve. La falta de control de la enfermedad, aunada a la ausencia de efectos secundarios, puede indicar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra el interferón.

Esplenectomía y leucoféresis: En esta enfermedad también puede recurrirse a la esplenectomía, que puede ser de utilidad en presencia de trombocitopenia autoinmune, o de una anemia

no controlable mediante glucocorticoides, o en situaciones de esplenomegalia pronunciada con citopenias debidas a la acelerada hemocatóresis o al excesivo almacenamiento de eritrocitos o trombocitos.

La reducción de la masa linfocitaria mediante leucoferesis es posible, y puede mejorar substancialmente a ciertos pacientes. En muchos casos puede no constituir una forma práctica de tratamiento. Sin embargo, para algunos pacientes puede representar un útil coadyuvante de la quimioterapia.

Tratamiento de la leucemia durante el embarazo: El parto de niños normales de madres que reciben tratamiento antileucémico se ha publicado ampliamente, aunque no así el control a largo plazo de los niños nacidos en estas condiciones. El tratamiento de la mujer en el segundo o tercer trimestre de embarazo parece que no ofrece peligro para el feto. Hay poca información sobre el tratamiento de mujeres en embarazos más inmaduros.

CAPITULO 6

DIRECTRICES FUTURAS

Cualesquiera sean los agentes etiológicos y la patogenia de la leucemia, en cualquier punto de este proceso puede desprenderse una proliferación clonal leucémica, dando lugar a una variedad de tipos celulares leucémicos

Tenemos esperanzas de que los mejores procedimientos citoquímicos y las nuevas técnicas de anticuerpos monoclonales que están surgiendo permitirán clasificar las leucemias en forma más precisa, lo cual mejorará el tratamiento y el pronóstico siendo este más efectivo y menos tóxico.

En investigaciones clínicas, se ha comprobado que son necesarios técnicas avanzadas de recolección y almacenamiento de neutrófilos. A pesar de ello muchos pacientes mueren en el curso del tratamiento o sufren recidivas. Es difícil prever en que radicarán los futuros progresos.

La inmunoterapia constituye un área abierta a la investigación, pero no se han observado resultados notorios. El papel de la inmunoterapia en la leucemia sigue siendo experimental, y sin trascendencia hasta el presente.

Se requieren urgentemente nuevos enfoques, y es poco probable que los progresos se logren a partir de variaciones en el uso de la radioterapia, la cirugía o la quimioterapia convencionales.

CONCLUSIONES

Las leucemias constituyen un grupo de enfermedades en donde el cirujano dentista debe tener la suficiente preparación para atender adecuadamente a este tipo de pacientes

Es difícil deducir una política de tratamiento coherente basada en la población de pacientes con cáncer, cada caso necesita ser manejado en una manera individualizada

En cavidad bucal causan graves afecciones, tanto a tejidos duros, como blandos. En tratamientos dentales subsecuentes se observó que en la mayoría de los casos presentan complicaciones hemorrágicas e infecciosas, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Así, también al realizarse el trasplante de médula ósea, se tuvieron severas complicaciones.

En la actualidad no se cuenta con suficientes investigaciones, que indiquen al cirujano dentista cierta metodología, que ayude a prevenir complicaciones, en el consultorio dental.

Es por ello, que concluimos que la actitud del dentista ante un paciente leucémico consta de los siguientes pasos:

- 1.- Historia Clínica: Documento "importante", que nos ayudará a obtener la mayor información posible, del paciente, ayudándonos a prevenir posibles urgencias en el consultorio.

2.- Realizar un buen diagnóstico diferencial, en relación a otras enfermedades, que puedan presentar semejante sintomatología, o bien complicaciones

3 - Examen bucal "completo", es decir mandíbula, dientes, tejidos blandos, cabeza y región del cuello.

4 - Elaborar un plan de tratamiento adecuado, dependiendo del tipo de leucemia. De esta forma podremos contar con medios preventivos en el consultorio antes de iniciar dicho tratamiento.

Se tiene que valorar al paciente, se remitirá al hematólogo para que por medio de la interconsulta, él nos indique si se puede tratar al paciente.

El riesgo sería una secuela a la infección oral, este paciente se tiene que medicar con antibiótico antes del tratamiento 5 días antes y 7 días después del tratamiento. En el tratamiento transoperatorio se debe tener una buena asepsia, para no causar infecciones. En cuanto a medios preventivos para el dentista debe utilizar guantes, cubrebocas y anteojos.

El tener conocimientos previos sobre el manejo, de pacientes de alto riesgo en el consultorio dental nos ayudará, a prevenir complicaciones, a elegir el tratamiento adecuado y lo más importante no poner en riesgo la vida del paciente.

GLOSARIO

- **Agranulocitosis:** Ausencia total de granulocitos.
- **Aplasia:** Detención del desarrollo de un tejido o de un órgano que sobreviene después del nacimiento.
- **Cloromas:** Afección propia en los niños caracterizada por el desarrollo de nódulos linfáticos verduscos, pero que pueden desarrollarse también en las vísceras y en la superficie de los tegumentos y de las mucosas.
- **Endotoxina:** Toxina contenida en el interior del cuerpo de las bacterias y que no se difunde en los medios de cultivo.
- **Eritropoyesis:** Formación de glóbulos rojos.
- **Fibrosis:** Transformación fibrosa de ciertas formaciones patológicas y en particular de las cavernas pulmonares.
- **Granulocitopenia:** Disminución de producción de granulocitos.
- **Hemopoyética:** Órganos en donde se forman los glóbulos sanguíneos: médula ósea y tejido linfoide.
- **Hepatoesplenomegalia:** Aumento del volumen del hígado.
- **Interferón:** Familia de linfocinas que protege a células adyacentes de la invasión por parásitos intracelulares.
- **Leucocitosis:** Aumento pasajero de número de glóbulos blancos en la sangre o en una serocidad.
- **Leucopenia:** Reducción en el número de leucocitos por abajo de 4,000 por milímetro.
- **Neutropenia:** Aumento o disminución considerable del número de leucocitos polimorfoneutrófilos.
- **Trombocitopenia:** Disminución de la tasa de plaquetas sanguíneas.
- **Trombosis:** Formación de un coágulo en un vaso sanguíneo o en una de las cavidades del corazón en un ser vivo.

BIBLIOGRAFIA

- Rifkind. Hematología Clínica. México D. F., Mc. Graw Hill, 1988. 100-114 p.
- Thompson Arthur R., Hemostasia y Trombosis. México D. F., El Manual Moderno S.A. de C.V., 1985.
- Harrison. Principios de Medicina Interna. México D. F., Interamericana S.A. de C.V., 1989
- Harvey. Tratado de Medicina Interna. México D. F., Interamericana S.A. de C.V., 1984.
- Kelley William, Medicina Interna. Buenos Aires Argentina, Panamericana, 1992. .wp
- Rose F. Louis, Kaye Donald, Medicina Interna en Odontología. España, Salvat, 1992, 453-455p.
- Goodman. Las Bases Farmacológicas. México D. F., Panamericana, 1991.
- Rubin Philip, Oncología Clínica, New York Estados Unidos, Publicada por la Sociedad Americana del Cáncer, 1978.
- Devita, Principios Básicos y Prácticos de Oncología, Barcelona España, Salvat, 1988.
- Alvarez Gabriel, Cancerología Básica S.S.A., México D. F., Secretaria de Salubridad y Asistencia Pública Campaña Nacional contra el Cáncer, 1963.

HEMEROGRAFIA

- Del Valle Amador
1995

Viridans Streptococcal Bacteraemia in patients with
Neutropenia.

Lancet.

Vol 345

1607-1609.

- Miller P.A.

1994.

Intraoral pyogenic granuloma after allogeneic bone marrow
transplant.

Oral-Surg-Oral-Med-Pathol.

Vol.78.

607-610.

- Curtis.

1994.

An apparent unusual relationship between rampant caries
and the oral mucosal manifestations of chronic graft-versus-
host disease.

Oral-Surg-Oral-Med-Pathol.

Vol.78

267-272.

- Precious DS.

1994.

Prophylactic extraction of third molars in cancer patients.

Oral-Surg-Oral-Med-Pathol.

Vol.78.

• Heimdahl A

1990

Oral condition of patients with leukemia and severe aplastic anemia

Oral Surg-Oral-Med-Pathol.

Vol. 70.

38-43.