

24
21



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

MANIFESTACIONES BUCALES EN NIÑOS CON
HEMOFILIA Y LEUCEMIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO

T E S I S

Que para obtener el título de
CIRUJANO DENTISTA

Presentan:

Baena Monroy, Erika del Carmen.
Narváez Betanzos Claudia Teresa.

Director de Tesis:

C.D.M.O. Beatriz Aldape Barrios.

Dra. Victoria Bolea Murga.



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.

Agradecimientos:

Gracias a Dios:

Por ayudarnos a descubrir nuestra vocación, iluminando el camino y encauzando nuestros actos haciendo de nuestro anhelo una realidad.

Dra. Beatriz Aldape Barrios:

Directora de ésta tesis, con especial gratitud por la disposición de su tiempo y su valiosa ayuda.

Gracias por contribuir en nuestro desarrollo profesional.

Dra. Victoria Bolea Murga:

Con profunda admiración, como un testimonio de especial agradecimiento por compartir sus conocimientos y su atinada guía en la elaboración de esta tesis.

Gracias por salvar tantas vidas y por enseñarnos que triunfar en la vida es hacer triunfar a los demás.

A los niños de hematología:

Por permitirnos realizar éste proyecto.

Por demostrarnos con sonrisas el significado de la esperanza y enseñarnos a amar la vida con la misma intensidad con la que ustedes la aman, aferrándose a ella día con día.

¡ Gracias por su cariño!.

A la U.N.A.M. por permitir nuestra formación profesional a través de la facultad de Odontología y habernos dado lo más valioso: el conocimiento

Al Hospital General de México por las facilidades otorgadas para realizar éste estudio.

*A mis padres J. Antonio Baena. y Ma. de Lourdes Monroy.:
Por su apoyo, cariño y enseñanzas que han forjado la base para
mi superación. Esta tesis y el logro que representa es de ustedes.*

*A mis hermanas:
Ma. de Lourdes por tu ejemplo de superación logrando
siempre todo lo que te propones.
Tania por brindarme siempre tu apoyo y compañía.*

*A mi compañera de tesis:
Quien a través de sus actos supo transmitirme
el valor de la amistad. ¡Al fin lo logramos!.*

*A quienes han compartido todo momento conmigo,
gracias por formar parte de mi vida.*

ERIKA

*A mis padres Ignacio Narváez y Hortensia Betanzos:
Por mi existencia y formación profesional.
Gracias por su cariño, guía y apoyo.
¡Los amo!.*

*A mis hermanos:
Angélica por su ejemplo de superación y su apoyo
en los momentos difíciles.
A Nacho por demostrarme que a pesar de todo podemos
alcanzar nuestras metas y seguir siempre adelante.*

*A Erika:
Por todo éste tiempo de tolerancia y apoyo y por levantarme
en cada caída para seguir con éste proyecto.
¡Gracias amiga!.*

*A los Doctores R. Díaz Díaz, Lourdes Cortés,
Fernando Flores y Diana Flores:
Gracias por la invaluable ayuda que siempre me han proporcionado
y por enseñarme la responsabilidad de ser profesionalista.*

*A mis amigos Diana, Luis y Enrique:
Por su amistad sincera y desinteresada.
Gracias por esos años maravillosos.*

CLAUDIA

INDICE

| | |
|----------------------------------------------------------------|----|
| Introducción | 1 |
| Hemofilia | |
| Antecedentes | 4 |
| Hemostasia | 5 |
| Mecanismo hemostático primario | 7 |
| Mecanismo homeostático secundario | 8 |
| Factores de la coagulación | 9 |
| Coagulación | 13 |
| Clasificación de hemofilia | 16 |
| Hemofilia clásica (tipo A) | |
| Etiología | 20 |
| Herencia | 21 |
| Manifestaciones clínicas | 23 |
| Manifestaciones bucales | 29 |
| Manejo odontológico | 31 |
| Estudios de diagnóstico | 40 |
| Leucemia | |
| Antecedentes | 42 |
| Factores que intervienen en el desarrollo de la leucemia | 43 |
| Clasificación de leucemia | 47 |
| Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) | |
| Manifestaciones clínicas | 50 |
| Manifestaciones bucales | 54 |
| Tratamiento | 58 |
| Manejo odontológico | 60 |

| | |
|----------------------------------------|-----------|
| Estudios de diagnóstico..... | 66 |
| Revisión de casos clínicos..... | 68 |
| Conclusiones | 70 |
| Glosario | 72 |
| Bibliografía | 73 |

INDICE DE CUADROS, FOTOS Y GRAFICAS

Cuadros

| | |
|----------------|----|
| Cuadro 1 | 9 |
| Cuadro 2 | 15 |
| Cuadro3 | 16 |
| Cuadro 4 | 22 |
| Cuadro 5 | 28 |
| Cuadro 6 | 50 |
| Cuadro 7 | 62 |
| Cuadro 8 | 63 |

Fotos

| | |
|---------------|----|
| Foto 1 | 24 |
| Foto 2 | 26 |
| Foto 3 | 29 |
| Foto 4 | 30 |
| Foto 5 | 33 |
| Foto 6 | 54 |
| Foto 7 | 55 |
| Foto 8 | 56 |
| Foto 9 | 61 |
| Foto 10 | 62 |
| Foto 11 | 65 |

Gráficas

| | |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Grafica I. Edad | 76 |
| Grafica II Sexo | 77 |
| Grafica III Enfermedad | 78 |
| Grafica IV Frecuencia de manifestaciones bucales en leucemia | 79 |
| Grafica V Frecuencia de manifestaciones bucales en hemofilia | 80 |

INTRODUCCION

La odontología pediátrica se basa en el estudio de los problemas dentales y orofaciales que se presentan en los niños, no obstante, ésta ciencia adopta muchos conocimientos de otras áreas de la especialidad, estudiando también los problemas de niños comprometidos sistémicamente.

La hemofilia es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por trastornos en el tiempo parcial de tromboplastina con hemorragias excesivas debido a la deficiencia de alguno de los factores de la coagulación en el plasma sanguíneo: la tipo A o hemofilia clásica causada por deficiencia del factor VIII, la tipo B, o enfermedad de Christmas, causada por deficiencia del factor IX de la coagulación; y la tipo C causada por déficit del factor XI de la coagulación.

La hemofilia tipo A es un trastorno grave que consiste en la alteración del proceso formador de tromboplastina hemática debido a una disminución congénita de la globulina antihemofílica; es la más común y la que afecta más frecuentemente a niños ya que un 80% aproximadamente de todos los casos de hemofilia corresponden a hemofilia A la cual se debe a un gen defectuoso situado en el cromosoma X transmitiéndose a través de la madre portadora a los hijos varones, y siendo las hijas también portadoras, esto produce un fuerte descenso de la concentración de la actividad del factor VIII de la coagulación en el plasma sanguíneo. (4, 38)

Las primeras hemorragias pueden observarse al cortar el cordón umbilical, pero en muchas ocasiones no aparecen hasta después del primer año de edad cuando el niño se ve expuesto a traumatismos, en los pacientes graves no hay púrpura ni equimosis, pero son frecuentes los grandes hematomas subcutáneos o intramusculares.

El dato característico de la hemofilia es la hemartrosis, que suele ser recidivante y con frecuencia lleva a la anquilosis y deformación articular, pueden también producirse hemorragias digestivas o genitourinarias.

Los enfermos de hemofilia leve, pueden sufrir únicamente hemorragias prolongadas cuando se someten a intervenciones quirúrgicas o traumatismos.

Tarsitano y Cohen afirmaron que el signo precoz bucal de la hemofilia en niños es una ligera erosión en la lengua que al principio puede no sangrar. (9)

En la boca, las primeras manifestaciones son hemorrágicas y suelen ser producidas por la erupción dental, exfoliación de dientes temporales y extracciones, o por mordeduras de labio o lengua. Aunque las hemorragias

espontáneas no son comunes podemos observar hematomas, coágulos y ampollas hemorrágicas en la lengua y piso de la boca. (9)

Las leucemias son consideradas neoplasias malignas caracterizadas por un aumento de leucoblastos y una disminución de las resistencias a la infección.

Hay dos grupos de leucemias claramente identificables por la evolución clínica: las agudas y las crónicas.

Las leucemias agudas llevan a la muerte con frecuencia en un lapso inferior a un año y en el cuadro clínico predominan las células inmaduras o "blastos".

Las leucemias crónicas permiten una supervivencia mayor ya que las células predominantes en sangre son maduras con escasos "blastos".

Las leucemias se subclifican también de acuerdo a sus características morfológicas, citoquímicas e inmunológicas en: linfoblásticas y mieloblásticas.

La proliferación y diseminación de las células inmaduras ("blastos") reemplazan a los elementos normales de la médula (eritrocitos, serie blanca y megacariocitos) y tienden a infiltrarse en otros tejidos.

Las leucemias agudas representan en la actualidad el 10% de los cánceres; en México, según el registro nacional de cáncer de 1983, las leucemias y linfomas resultaron las neoplasias más frecuentes en los niños. (36)

La leucemia es más frecuente en los cinco primeros años de vida que en cualquier otro periodo. Casi todas las leucemias en la niñez son agudas, el tipo más frecuente es la leucemia linfoblástica aguda (LLA) que ocasiona el 80% de los casos, apareciendo más frecuentemente en varones que en mujeres. Las leucemias crónicas constituyen sólo el 2% de las que pueden encontrarse en los niños y resultan exclusivamente de tipo mielocítico; la leucemia linfoblástica crónica no se observa en la niñez. (19)

La etiología de la leucemia humana continúa siendo un enigma, su aparición no obedece a un cambio repentino e irreversible, sino que se desencadena por ciertos tipos de perturbaciones nocivas del equilibrio del desarrollo. Sus características clínicas y terapéuticas así como algunos hechos experimentales indican la posibilidad de que pueden intervenir en el desarrollo de la entidad factores genéticos y virales, acción de sustancias químicas, radiaciones e infecciones, estados de inmunodeficiencia y cambios enzimáticos que se observan en los leucoblastos. (36,40)

Las manifestaciones clínicas son variables, el diagnóstico se puede sospechar con un cuadro clínico de ataque al estado general: palidez, astenia, adinamia, cefalea, fiebre, hemorragias en mucosas, dolores oseos y artralgias.

Las manifestaciones bucales de las leucemias son muy importantes debido a su alta incidencia y porque la boca suele ser la primera localización de la enfermedad; aproximadamente el 60% de los casos presenta manifestaciones bucales. Las variedades de lesiones bucales en la LLA son: hiperplasia linfoide, necrosis y ulceraciones por trombosis vascular, alteraciones purpúricas y hemorrágicas, infecciones, palidez de la mucosa bucal y color cianótico en la encía por edema.

Los pacientes con leucemia pueden no mostrar alteraciones periodontales si no tienen irritantes locales.

En la actualidad puede considerarse éste padecimiento como curable cuando el diagnóstico se realiza lo más tempranamente posible evitando mayor infiltración a los diferentes organos.

La condición de la cavidad bucal es importante para la salud física y psicológica, pudiendo reconocer a través de ella el estado sistémico en el que se encuentra cada paciente.

El conocimiento de las manifestaciones y evolución de las enfermedades sistémicas nos permitirá brindarle al paciente una "mejor calidad de vida".

HEMOFILIA

ANTECEDENTES

Hace algunos años el término hemofilia se utilizaba para englobar varios trastornos hemorrágicos hereditarios con sintomatología semejante. Desde 1839 se emplea éste término para designar una anomalía constitucional de la coagulación de la sangre que depende de la transmisión hereditaria de un rasgo autónomo recesivo ligado a X. (40)

La hemofilia es un trastorno congénito, hereditario de la coagulación sanguínea. (24)

Desde hace muchos siglos se reconoce a la hemofilia como una propensión a sangrar de tipo familiar, que tiende a ser grave y a veces fatal. Esto se lee en el Talmud, escritos de Simón Ben Gamaliel (s. II d. C.), donde se exceptuaba la circuncisión ritual a aquel niño cuyos hermanos hubieran sangrado excesivamente tras realizar éste procedimiento. (40)

Posteriormente en el siglo XIX, se registró la aparición de la enfermedad en la realeza europea.

La enfermedad fué claramente descrita por el doctor John C. Otto, en Filadelfia, en 1803; pero Nasse, comunicó una serie más completa de los casos en 1820, y formuló la ley de transmisión de la hemofilia. (3, 40)

Hopff, en 1824, otorgó el nombre de hemofilia (del griego *hemos*= sangre, *filios*= amor; amante de la sangre). En 1839, John Otto publicó la primera descripción de la hemofilia y en 1893, A.E. Wright, demostró la prolongación del tiempo de coagulación de éstos pacientes. (40)

Hasta antes de 1900, el término hemofilia se aplicaba a un solo trastorno: disminución de globulina antihemofílica o factor VIII.

En 1937, Patek y Taylor, aislaron la proteína deficiente y la denominaron proteína antihemofílica.

La división de la hemofilia en dos entidades diferentes del factor VIII y del factor IX fue sospechada en Argentina por Castex y Pavlosky y confirmada posteriormente por muchos otros grupos.

En años recientes, los avances del conocimiento de la hemostasia y la estructura de los factores VIII y IX dieron inicio a una nueva era de progresos que ha facilitado la terapia sustitutiva en el hemofílico, así como la calidad de vida. (31, 40)

HEMOSTASIA

La sangre se halla en equilibrio dinámico entre la fluidez y la coagulación; éste equilibrio debe mantenerse con exactitud para asegurar que no se produzcan ni trombosis ni hemorragia excesiva de forma espontánea o después de un traumatismo. (4)

La hemostasia es un sistema fisiológico que detiene la salida de la sangre al sellar provisionalmente el sitio del daño vascular e iniciar posteriormente los mecanismos de reparación.

El mecanismo de la hemostasia es complejo, en él intervienen tres factores que actúan en forma simultánea y que son necesarios para que se efectúe la hemostasia, estos factores son:

1.- **FACTOR VASCULAR:** Involucra la calidad de la pared vascular, el tejido adyacente a los vasos como son la piel, el tejido subcutáneo y los músculos. El vaso sanguíneo participa inicialmente en el mecanismo de la hemostasia primaria al interaccionar activamente con las plaquetas en caso de una lesión. (36)

Por otra parte ejerce un dinámico control al impedir que las plaquetas se adhieran a su superficie. (18)

Al ocurrir una lesión vascular el endotelio queda incapacitado para ejercer sus funciones de tromboregulación. Por otra parte el músculo liso se contrae y disminuye el calibre del vaso así como el flujo sanguíneo al sitio de la lesión, finalmente la colágena queda expuesta y sirve de sitio de unión con las plaquetas a través de receptores específicos del vaso sanguíneo. La célula endotelial participa inicialmente en la hemostasia primaria como parte de un mecanismo vascular que desempeña múltiples funciones como: mecánica, angiogénesis, inflamación, respuesta inmune y hemostasia.

Dentro de la hemostasia secundaria la célula endotelial también participa activamente al producir diferentes componentes que ejercen efectos anticoagulantes y por otra parte efectos procoagulantes. (18)

La vasoconstricción inicial, la función de las células endoteliales y la formación del coágulo plaquetario juegan un importante papel en la hemostasia primaria. (4)

2.- **FACTOR PLAQUETARIO:** Comprende la cantidad y capacidad funcional de las plaquetas y factores de coagulación presentes en la sangre. (36)

Las plaquetas son partículas anucleadas de la sangre periférica, su función consiste en taponar cualquier solución de continuidad producida en el

endotelio vascular mediante la formación de acúmulos plaquetarios capaces de obturar éstas lesiones; se originan en la médula osea a partir de una célula: megacariocito, son anucleadas y con vida media de entre 9 y 12 días, periodo en el que atraviesan miles de vasos sanguíneos, ayudando a mantener la integridad del endotelio vascular. (4, 18)

Las plaquetas externamente tienen un aspecto liso, pero con abertura de un sistema de canalizaciones membranosas que comunican a toda la plaqueta semejando a una esponja. (18)

Ultraestructuralmente las plaquetas se dividen en tres zonas bien diferenciadas con actividades funcionales específicas: periférica, inmediata y de organelos.

-Zona periférica: Su función primordial es permitir la fijación de la plaqueta al subendotelio a través del factor Von Willebrand (F^{vW}) y el complejo glucoproteínico (GP).

-Zona inmediata o sol-gel: Esta área de la plaqueta contiene las moléculas y estructuras que participan en la formación de las proteínas contráctiles y en la interacción con los microtúbulos. Así mismo es primariamente responsable de la forma, tamaño celular y de la contracción que sigue de los procesos de adhesión y agregación que provocan la liberación de los compuestos intercelulares; además también contienen la trombostenina, otra proteína contractil de la plaqueta.

-Zona de organelos: En esta zona se encuentra el glucógeno y las mitocondrias además de los gránulos densos. También existen los gránulos alfa que son el sitio de almacenamiento de las sustancias destinadas a ser secretadas en las plaquetas como fibrinógeno y algunos factores plaquetarios. Después de la lesión vascular, se produce una vasoconstricción y se forma el tapón plaquetario, primero las plaquetas deben fijarse al endotelio lesionado y requieren de un factor del plasma (F^{vW}) para volverse adhesivas.

Una vez adheridas las plaquetas sufren un proceso de liberación en el cual ciertos factores intraplaquetarios (como ADP) se desprenden y pasan a la zona circundante. Estas sustancias producen la agregación de las plaquetas y conducen finalmente a la formación del coágulo plaquetario. (18)

3.- FACTOR PLASMÁTICO: Comprende la integridad del sistema de coagulación plasmático con su sistema de inhibidores y el fibrinolítico. (36)

El esquema clásico de la hemostasia se compone de dos fases: hemostasia primaria y hemostasia secundaria. (18)

MECANISMO HEMOSTATICO PRIMARIO

El mecanismo hemostático primario consiste en la interacción del vaso sanguíneo con las plaquetas. En condiciones fisiológicas normales la hemostasia primaria funciona equilibradamente, entre elementos celulares y proteínicos manteniendo la sangre fluida dentro de los vasos. Esto se lleva a cabo gracias a las funciones que desempeña la célula endotelial y las plaquetas que están capacitadas para reaccionar ante una lesión del vaso sanguíneo y formar rápidamente un tapón plaquetario por medio de los procesos de adhesión y agregación plaquetarios deteniendo así la hemorragia. (36)

Normalmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo esto sólo ocurre cuando existe lesión y se expone la colágena del subendotelio permitiendo así la activación de las plaquetas. (18)

FASES DE LA HEMOSTASIA PRIMARIA:

En la hemostasia primaria existen una serie de mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario, dichos mecanismos se ordenan en las siguientes fases:

- 1- Adhesión plaquetaria al subendotelio expuesto por el daño vascular.
- 2- Agregación plaquetaria primaria al activarse el complejo glucoreceptor IIb/IIIa* y permitir la unión entre las plaquetas, posteriormente ocurre la:
- 3- Liberación de compuestos intraplaquetarios que provocan,
- 4- Agregación secundaria de nuevas plaquetas al tapón hemostático,
- 5- Consolidación y reparación del coágulo y finalmente
- 6- Formación del tapón hemostático definitivo con la formación del polímero de la fibrina y la detención de la hemorragia. (18)

Cuando un vaso es lesionado se contrae inmediatamente, debido principalmente a la respuesta local de la capa muscular integrada a la pared vascular, a reflejos nerviosos y a ciertas sustancias vasoconstrictoras (catecolaminas y serotonina) que se derivan principalmente de las plaquetas. La duración de ésta vasoconstricción inicial es de 3 a 4 min. aproximadamente y las sustancias vasoconstrictoras la hacen más prolongada. (36)

* GP IIb/IIIa: Glucoreceptor específico presente en la superficie de las plaquetas; es el principal receptor para mediar las interacciones de la plaqueta a la fibrina.

MECANISMO HEMOSTATICO SECUNDARIO

La hemostasia secundaria representa el cese fisiológico de la hemorragia, por medio de un mecanismo complejo involucra un cambio de estado físico de líquido a sólido con la formación de fibrina, y el enlace del coágulo en una malla insoluble. Las superficies celulares (plaquetas, células endoteliales) juegan un papel esencial por interacción y acoplamiento molecular que da lugar a la coagulación sanguínea y las proteínas de la coagulación y producen la formación de un trombo de fibrina.

La hemostasia secundaria o coagulación sanguínea es un proceso que involucra múltiples enzimas, cofactores y superficies celulares para la formación de un coágulo insoluble. (18)

Al lesionarse un vaso y perder textura el endotelio, facilita que las plaquetas se adhieran a la superficie lesionada y posteriormente entre sí. La fuente de energía de éste fenómeno es el difosfato de adenosina (ADP) que se libera de las plaquetas y del endotelio vascular lesionado, después se realiza un agregación irreversible de las plaquetas que requiere trazas de trombina constituyéndose así un trombo o tapón plaquetario compacto, que permite la oclusión del vaso lesionado. (18)

FACTORES DE LA COAGULACION

| *FACTORES DE LA COAGULACION | |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| I | Fibrinógeno |
| II. | Protrombina |
| III. | Tromboplastina |
| IV. | Calcio (Ca ²⁺) |
| V. | Proacelerina, factor lábil |
| VII. | Proconvertina, factor estable |
| VIII. | Factor antihemofílico (FAH) |
| IX. | Componente de plasmina y tromboplastina (CPT), factor de Christmas |
| X. | Factor Stuart, factor Stuart Prower |
| XI. | Antecedente de tromboplastina en plasma (ATP) |
| XII. | Factor Hageman |
| XIII. | Factor estabilizador de fibrina |
| | Precalicreína |
| | Cinínogeno de alto peso molecular |

Cuadro 1: *Martínez Murillo, Carlos. *Manual de hemostasia y trombosis*. Edit. Prado. 1a. edición. 1996.

Los distintos factores de la coagulación se han definido por su actividad biológica, por lo tanto, la deficiencia de actividad de un factor determinado se ha considerado como un déficit de éste. (30)

Todos los factores de la coagulación, a excepción del calcio son proteínas y han sido difíciles de purificar y estudiar. Los factores de la coagulación del plasma tienen como fin común la formación no específica de un coágulo de fibrina. (30)

FACTOR I- FIBRINOGENO

El fibrinógeno tiene varias funciones: Durante la coagulación se convierte en fibrina por la acción de trombina sobre el fibrinógeno.

La agregación plaquetaria depende de la unión del fibrinógeno de las plaquetas activadas por medio del receptor del fibrinógeno sobre la plaqueta.

FACTOR II.- PROTROMBINA.

Es un factor estable, que puede transformarse fácilmente en componentes más simples o pequeños como la trombina que convierte el fibrinógeno a fibrina.

La protrombina está normalmente presente en grandes cantidades que parecen ser necesarias para la hemostasia normal, y niveles arriba del 40 % del normal no están asociados con un sangrado anormal.

FACTOR III.- FACTOR HISTICO O FACTOR TISULAR.

Este factor juega un papel muy importante en la iniciación de la coagulación in vitro. La actividad procoagulante producida por las células de la sangre in vitro en conjunción con el factor VII, participa en el sistema de coagulación extrínseco, éste factor también satisface el requerimiento de lípidos para la conversión de protrombina.

FACTOR IV.- CALCIO.

Normalmente, este cofactor se encuentra en la sangre e interviene en el mecanismo intrínseco y extrínseco de la coagulación.

FACTOR V.- FACTOR LABIL, PROACELERINA.

Su actividad en la coagulación es baja y participa en el complejo protrombinasa.

FACTOR VII.- PROCONVERTINA, AUTOPROTROMBINA I.

Concentraciones pequeñas parecen ser suficientes para prevenir el sangrado en conjunción con el factor tisular inicia la coagulación plasmática.

FACTOR VIII.- FACTOR ANTIHEMOFILICO.

Es un factor formado por dos subunidades: factor VIII coagulante y factor VIII antigénico, y participa en el complejo X-asa de la coagulación.

Es inestable, especialmente después que ha participado en la coagulación. No está presente en el suero y sólo pequeñas cantidades están presentes en el plasma normal.

Este factor parece ser una larga molécula dividida en subunidades con pesos moleculares de cerca de 200 000. Es una glicoproteína, que se cree que está compuesta de fosfolípidos. En contraste con la mayor parte de los factores de coagulación que son sintetizados en el hígado, existen creencias de que es sintetizado en el riñón, en el sistema retículo endotelial, en el hígado, en el bazo o en células endoteliales. Lo más acertado es que se sintetiza en el hígado, existiendo evidencias actuales que indican que se almacena en el bazo, siendo su vida media de 12 horas. (18)

FACTOR IX.- COMPONENTE TROMBOPLASTINA PLASMÁTICA.

Su activación es calciodependiente y consiste en su proteólisis catalizada por el factor XI activado (XIa) y por el complejo factor VIII y participa en el complejo X-asa de la coagulación.

Se sintetiza en el hígado. Su vida media es de 20 a 30 horas, niveles del plasma arriba de 20 a 30 % del normal, permiten la hemostasia normal. Se encuentra aumentado durante periodos post-traumáticos y post-parto.

FACTOR X.- FACTOR STUAR-PROWER.

El factor X activado es una enzima con actividad proteica. Su función es convertir protrombina a trombina.

FACTOR XI.- ANTECEDENTE TROMBOPLASTINA PLASMÁTICA.

Su función es activar al factor IX en presencia de calcio y sostiene y amplifica la hemostasia después que la coagulación ha iniciado.

FACTOR XII.- FACTOR HAGEMAN.

Su función es convertir al factor XI en factor XI activado para continuar con la coagulación.

Su deficiencia no causa hemorragia, lo que se piensa es que sólo desempeña alguna función en el proceso de coagulación.

FACTOR XIII - FIBRINASA.

Su función es estabilizar la fibrina en presencia de calcio. Una muy pequeña concentración (2 a 3 % de la normal) permite una estabilización normal del coágulo.

PRECALICREINA Y CININOGENO DE ALTO PESO MOLECULAR:

Son glicoproteínas que circulan juntos como un complejo en el plasma normal. (18)

COAGULACION

La coagulación es el proceso que interviene en la detención de las hemorragias mediante la oclusión del vaso lesionado. (31)

El mecanismo de activación de la coagulación consta de 3 etapas importantes, que son:

PRIMERA FASE: Generación de la tromboplastina.

Existen 2 vías en la fase I de la coagulación para formación de tromboplastina:

- *Vía extrínseca:* Llamada así porque los elementos que intervienen en ella se encuentran en los tejidos circundantes al vaso lesionado.

El mecanismo extrínseco se inicia cuando la sangre entra en contacto con elementos tisulares, los cuales al combinarse con el factor VII y en presencia de calcio iónico circulante en la sangre, forman un complejo enzimático capaz de activar al factor X, el cual, activado (F Xa) forma con moléculas de fosfolípidos, calcio y factor V activado un complejo activador o "Protrombinasa", que actúa sobre la protrombina (F II) y genera trombina. (18, 36)

- *Vía intrínseca:* Involucra los factores de coagulación contenidos en la sangre. Comprende la activación enzimática sucesiva de los factores XII, XI y IX. Este mecanismo se inicia con la activación del factor XII, al entrar en contacto con la superficie alterada del endotelio lesionado, activando el factor XI el cual continúa la reacción en cadena activando el factor IX transformándose en factor IX activado; éste se une al factor VIII sobre partículas de fosfolípidos y calcio formando un complejo activador del factor X.

El factor X activado reacciona con el factor V, calcio y fosfolípidos y se convierte en un compuesto activo que transforma la protrombina (F. II) en trombina o protrombinasa. (4, 18, 36)

SEGUNDA FASE: Generación de trombina.

La protrombinasa que se generó a través de la vía intrínseca o extrínseca de la coagulación degrada a la protrombina en dos roturas moleculares sucesivas dando origen a tres fragmentos intermedios uno de los cuales es el precursor de las dos cadenas polipeptídicas de la trombina que adquiere así una importante actividad proteolítica y puede actuar sobre el fibrinógeno y transformarlo en fibrina. (31)

TERCERA FASE: Formación de fibrina.

Para que ésta fase se lleve a cabo, es necesaria la presencia de la trombina obtenida durante la 2a. fase de la coagulación. La trombina divide al fibrinógeno en fibrinopéptidos y monómeros de fibrina los cuales de manera subsecuente polimerizan y se estabilizan como fibrina insoluble por medio del factor XIII activado por trombina en presencia de calcio.

Cuando los monómeros de fibrina se polimerizan, crean una red en donde quedan atrapadas plaquetas, leucocitos y eritrocitos que constituyen el coágulo sanguíneo.

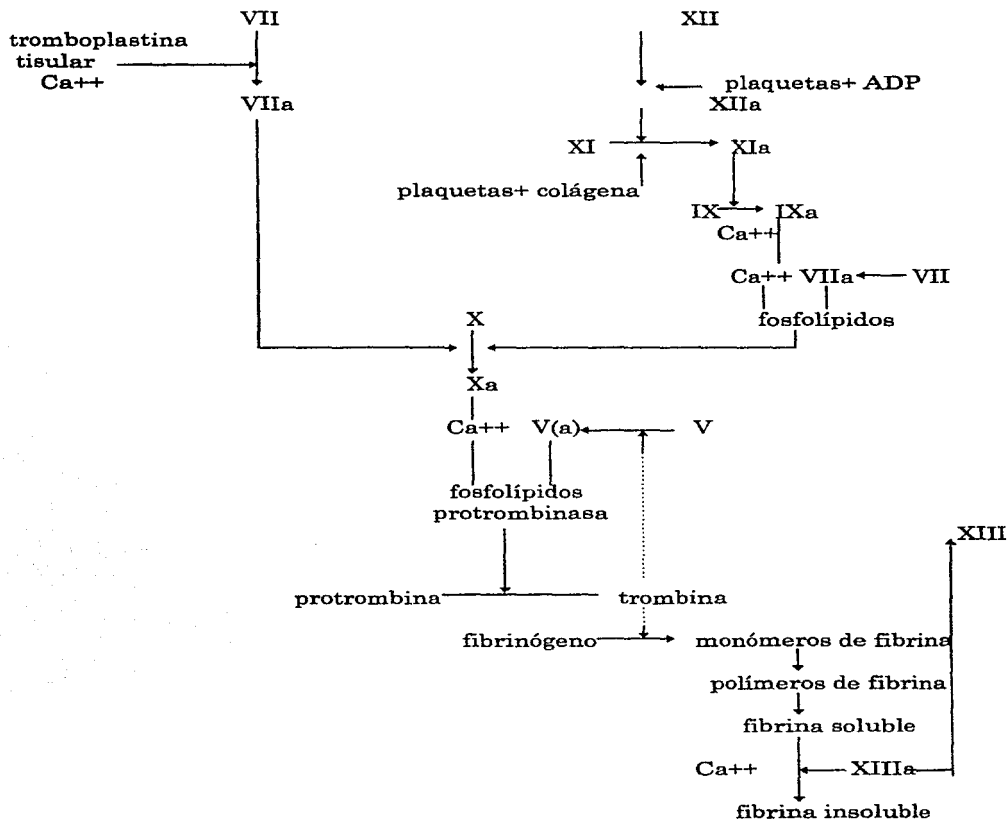
La formación de fibrina es una etapa importante en la hemostasia, trombosis y reparación celular, ya que la fibrina formada solidifica el tapón hemostático de plaquetas y brinda una matriz para la formación de tejido conectivo, con proliferación de fibroblastos y crecimiento de capilares. (36)

El tapón se retrae al liberarse una proteína retráctil llamada trombotenina durante la agregación irreversible de las plaquetas, al final, la fibrina desaparece por fibrinólisis debido a la acción de la plasmina, sustancia que tiene como precursor al plasminógeno abundante en el plasma sanguíneo. (18,36)

***REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL MECANISMO DE
COAGULACION DE LA SANGRE.**

SISTEMA EXTRINSECO

SISTEMA INTRINSECO



Cuadro 2: * Velázquez, Tomás. *Manual de pediatría*. Edit. Interamericana. 1a. Edición. 1993.

CLASIFICACION DE HEMOFILIA

La hemofilia es un trastorno congénito de la coagulación, es la más frecuente y grave.

Existe estrecha relación entre la gravedad clínica del defecto hemostático y los niveles sanguíneos del factor VIII, así la gravedad y las manifestaciones clínicas de la enfermedad varían conforme a la cantidad del factor VIII funcionalmente disponible. (36)

| *CLASIFICACION DE LA HEMOFILIA DE ACUERDO A LA CANTIDAD DE FACTOR VIII DISPONIBLE | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>GRADO DE SEVERIDAD</i> | <i>PORCENTAJE DISPONIBLE DEL FACTOR VIII</i> | <i>CARACTERISTICAS</i> |
| <i>GRAVE</i> | <i>< 1</i> | <i>Pueden tener hemorragias espontáneas frecuentes en articulaciones y músculos.</i> |
| <i>MODERADA</i> | <i>1-5</i> | <i>Hemorragias espontaneas ocasionales en las articulaciones, traumas menores pueden iniciar hemorragias.</i> |
| <i>LEVE</i> | <i>5-35</i> | <i>Hemorragia significativa sólo después de lesiones mayores como extracciones dentales.</i> |

Cuadro 3: * Mc Donald, Ralph. *Odontología pediátrica y del adolescente*. Edit. Panamericana. 5a. edición. 1993

Dependiendo del nivel del factor VIII, la hemofilia se clasifica en: grave, moderada y leve. (24,36)

HEMOFILIA GRAVE.

En éste tipo de hemofilia existen valores menores del 1% del factor VIII. El síntoma principal consiste en hemorragia habitual en distintas partes del cuerpo como consecuencia de un leve traumatismo o de modo espontáneo.

Las hemorragias se clasifican según su localización en:

- 1) externas (cutáneas y mucosas)
- 2) internas (subcutáneas, de tejido conjuntivo, serosas y musculares). (20, 30,40)

Las primeras hemorragias pueden observarse al cortar el cordón umbilical o en la circuncisión. Las hemorragias petequiales son comunes sólo en hemofílicos graves, presenta deformidad por hemartrosis que es recidivante y con frecuencia lleva a la anquilosis y deformación articular. Se observan hemorragias en codos, rodillas y tobillos que producen dolor, hinchazón y limitación de los movimientos. (4, 40)

Las hemorragias en la boca, encías, labios y lengua son comunes, la dentición y la caída de piezas dentarias se acompañan de una hemorragia que dura de días a semanas. Los hematomas de tejido muscular se producen por leves traumatismos, heridas externas y por inyecciones intramusculares. (30,40)

Con frecuencia el dato que lleva al diagnóstico es una herida o un desgarró traumático pequeño que sangra prolongadamente durante horas o días. (24, 30)

HEMOFILIA MODERADA.

Este tipo presenta niveles del factor VIII disponibles que están entre 1 y 5%, frecuentemente es menor del 3%. La hemofilia moderada se caracteriza por hematomas subcutáneos y hemorragias ocasionales provocadas por traumas leves o como resultado de una intervención quirúrgica. Las hemorragias subcutáneas pueden diseminarse por todo el cuerpo, raras veces se observan hemorragias petequiales; las hemorragias en boca son comunes y en casi todos los casos ocurre epistaxis.

Muchas veces las hemorragias espontáneas son cíclicas y ocurren en intervalos largos de tiempo a diferencia de la hemofilia grave en la que las hemorragias ocurren en ciclos frecuentes. (20, 24, 40)

HEMOFILIA LEVE.

En la hemofilia leve los niveles del factor VIII son inferiores al 16%, muchas veces entre 5% y 10%. Las manifestaciones principales son la propensión a la equimosis, la dificultad para cohibir las hemorragias provocadas por lesiones mayores, como amigdalectomías o extracciones dentales.

El paciente puede o no sufrir hemorragias graves hasta la pubertad o más tarde. En estos pacientes no se observan mas anormalidades físicas o constitucionales que las causadas por las hemorragias y rara vez tienen hemorragias en articulaciones. Los pacientes desarrollan una vida normal aunque están expuestos a hemorragias provocadas por operaciones o heridas.
(20, 24, 40)

HEMOFILIA CLASICA (TIPO A)

La hemofilia tipo A era hasta hace poco el único trastorno por deficiencia del factor VIII que se conocía. La variedad más común de hemofilia (80% de los casos) corresponde a la hemofilia A o hemofilia clásica; la proteína faltante en la hemofilia A se llama factor antihemofílico, AHF o factor VIII. (3,28)

En la actualidad la hemofilia tipo A se define como una diatesis hemorrágica primaria con herencia recesiva ligada a X, éste defecto de la coagulación cursa clínicamente con una tendencia hemorrágica grave durante toda la vida y afecta la globulina antihemofílica o factor VIII. (3)

Cuando falta una de las proteínas coagulantes, la sangre demora mucho en formar un coágulo, y aún entonces el coágulo no tiene consistencia y no es un tapón eficaz para un vaso sanguíneo lesionado. Cuando se lesiona un hemofílico no sangra ni más fuerte ni más rápido que lo normal, pero continúa sangrando porque no puede producir un coágulo sólido para tapar los vasos sanguíneos lacerados.

Los trastornos hemofílicos de la coagulación se presentan casi exclusivamente como tendencia hemorrágica clínicamente manifiesta en el sexo masculino. (7)

ETIOLOGIA.

La hemofilia A es ocasionada por la existencia de un gen con mutación recesiva en el genoma masculino. Este gen esta situado en el cromosoma X y produce un fuerte descenso de la concentración de la actividad del factor VIII en la coagulación del plasma sanguíneo. (3, 38)

El factor VIII esta combinado en el plasma con la proteína Von Willebrand en el que el factor Von Willebrand actúa como una proteína de transporte.

Los enfermos de hemofilia A y las mujeres portadoras del proceso tienen menos actividad del factor VIII, pero sus niveles en plasma de la proteína de Von Willebrand son normales.

En relación con el hallazgo de que el plasma en la hemofilia A contiene cantidades normales de proteínas de factor VIII (proteína Von Willebrand) se deduce que ésta forma de hemofilia se trata mas bien de un trastorno cualitativo en la síntesis del factor, que de un bloqueo genético de la producción de éste factor. (3)

HERENCIA.

La hemofilia es un trastorno hereditario transmitido en el cromosoma X. El gen defectuoso puede estar oculto por varias generaciones sin que haya nacido un niño varón afectado. Puede que nunca haya existido historia de la enfermedad en la familia; una tercera parte o más de los pacientes pueden presentar una mutación "de novo".

La hemofilia A no se observa generalmente más que en varones, las mujeres transmiten la enfermedad pero no la padecen. A causa de su definido modo hereditario en las mujeres de familia hemofílica el cromosoma afectado se encuentra neutralizado por el otro cromosoma X normal motivo por lo que la enfermedad no se manifiesta en ellas, aunque sean capaces de transmitirla. Se trata de mujeres genotípicamente enfermas, pero fenotípicamente sanas.

La transmisión al varón del cromosoma X afectado determina el padecimiento de la enfermedad, pues no posee en su dotación genética otro cromosoma para poder neutralizar el cromosoma afectado. Estos pacientes son genotípica y fenotípicamente enfermos. (30)

En la unión de un hemofílico con un cónyuge femenino normal, sólo pueden resultar portadoras e hijos sanos; de la unión entre una portadora y un cónyuge masculino normal los descendientes varones pueden ser sanos o hemofílicos, mientras que las femeninas son sanas o portadoras. De la unión entre una portadora y un hemofílico pueden resultar descendientes varones normales o hemofílicos y mujeres portadoras o hemofílicas. (3)

Sólo pocos casos de una mujer hija de portadora y de hemofílico que poseyera sus dos cromosomas X afectados, padecería la enfermedad. (30)

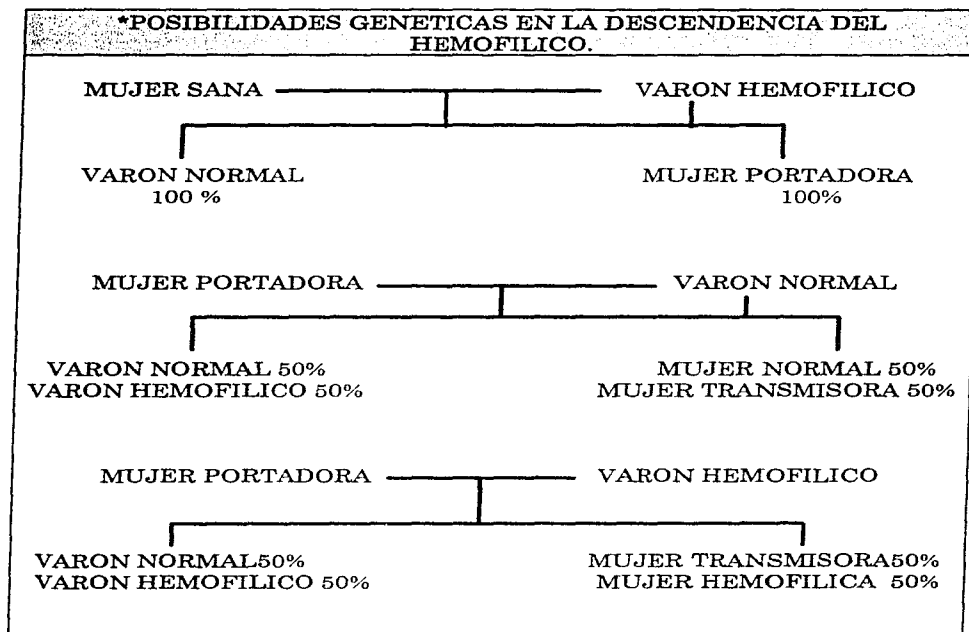
Este caso es muy poco común ya que el producto de esos dos cromosomas hemofílicos tienen escasas probabilidades de ser viable. (30)

La magnitud de la disminución del factor VIII es transmitida cuantitativamente de una generación a la otra. Todos los miembros enfermos de diversas generaciones muestran en lo esencial disminuciones coincidentes en la actividad del factor VIII y también la misma anamnesis típica, así como un curso clínico semejante.

Esto confirma que la concentración actual del factor VIII en el plasma está sometido a control genético. (3)

Las hijas de un hombre afectado, pueden transmitir el rasgo como defecto manifiesto a la mitad de sus hijos y como característica recesiva u oculta a la mitad de sus hijas.

En aproximadamente 30% de los casos de hemofilia clásica, no puede documentarse una historia familiar de la enfermedad.(20)



Cuadro 4: *Casper, Carol, Shelby, Dietrich. *Su niño y la hemofilia*. Manual del hospital Ortopédico, Los Angeles.

Mc Donald, Ralph. *Odontología pediátrica y del adolescente*. Edit. Panamericana. 5a. edición. 1993.

Sabrafen, Sans. *Odontología clínica*. Edit. Ediciones Doyma. 2a. edición. 1988.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El síntoma característico en la hemofilia son las hemorragias; siendo la más frecuente la hemartrosis seguida del hematoma muscular.

La hemorragia consiste en una pérdida de sangre lenta y persistente, fuera de toda proporción con la magnitud de la herida pues dura horas, días y hasta semanas en vez de minutos, aparecen en el enfermo hemofílico por causas mínimas que en los individuos normales pasan inadvertidas. (40)

La tendencia a la hemorragia prolongada se presenta casi siempre en la primera infancia; casi todos los bebés con hemofilia no tienen ninguna dificultad durante el proceso del nacimiento, sin embargo la circuncisión puede producir una hemorragia prolongada cuando no se sospecha que exista la hemofilia. Durante los primeros meses de vida el bebé tiene pocos problemas porque su capacidad para moverse es limitada, las hemorragias se hacen más evidentes después del año, cuando el niño empieza a caminar y esta expuesto a pequeños accidentes traumáticos habituales. (36)

Con frecuencia, lo que lleva al diagnóstico es una herida o desgarro traumático pequeño, como una mordedura de lengua o labio que sangra prolongadamente durante horas o días. (4)

Las hemorragias pueden clasificarse según su localización en externas e internas, entre las externas se encuentran las cutáneas y las mucosas, de éstas últimas son importantes las hemorragias de la cavidad bucal y las epistaxis.

Se consideran hemorragias internas aquellas en las que la sangre queda en una cavidad perforada del organismo o se infiltra en los tejidos causando hematomas; entre ellas se consideran las hemorragias subcutáneas, que se presentan por traumatismos locales, los hematomas de tejido conjuntivo y las serosas y musculares. (30)

Las hemorragias subcutáneas e intramusculares son comunes, éste último tipo de accidente puede producirse por una herida externa, frecuentemente por inyecciones intramusculares o por traumatismo cerrado. La hemorragia intramuscular puede originar dolor intenso debido a compresión de vasos y nervios por el hematoma y elevación de la temperatura local y general. (Foto 1)



(Foto 1) Hematoma del dorso del pie debido a traumatismo en un paciente hemofílico.

Si no existe salida hacia las capas superficiales, se aprecia a la palpación una tumefacción dolorosa con acentuada tensión en la piel y elevación de la temperatura local. Cuando la sangre tiene salida a las capas superficiales, la sintomatología de tensión disminuye.

La sintomatología compresiva de los hematomas musculares depende de su localización; los músculos más afectados son los psoas iliacos, gluteos, gemelos, cuádriceps, femorales, bíceps y grandes dorsales. (3)

Las hemorragias en las partes blandas presentan grandes complicaciones; la pérdida de sangre en la musculatura amenaza con crear un shock o en casos de hemorragias progresivas y recidivantes, la presentación de una anemia considerable, por otro lado, según la localización del hematoma y sus relaciones con las estructuras anatómicas vecinas, como vasos y nervios en el área de la extremidad, amenazan el riesgo de un trastorno por compresión. (3)

Una oclusión arterial por compresión puede traer por consecuencia la formación de una necrosis isquémica con pérdida de la extremidad correspondiente y en los casos más favorables, una contractura isquémica que a su vez provoca una atrofia muscular y limitación funcional en el miembro enfermo. (3)

En los hematomas de tejido conectivo destacan los de celda renal, hematomas de piso de la boca y el retroorbitario. (3)

Cuando se produce una hemorragia gastrointestinal, hay dolor y distensión abdominal, aumento de peristaltismo y fiebre; en casos agudos de hemorragia de celda renal se presentan intensos dolores de abdomen con síntomas como vómito y rigidez de la pared; la hematuria es muy común, la pérdida de sangre puede ocurrir en la vejiga o en uno o ambos riñones. Los procesos hemorrágicos pueden instalarse poco a poco o de pronto, y pueden persistir de 3 a 5 semanas. Cuando la hemorragia comienza a ceder y se van formando coágulos, sobreviene un dolor intenso semejante al cólico renal. (40)

Las hemorragias en encías, labios, lengua y piso de boca son comunes y generalmente son consecuencia de algún accidente. La dentición y exfoliación de piezas dentarias se acompañan muchas veces de hemorragias con duración de días a semanas. Cuando el niño se cae puede cortarse o morderse un labio o la lengua; casi toda hemorragia en la boca aparenta ser más severa de lo que realmente es. Los hematomas del piso de la boca son consecuencia de algún traumatismo o de alguna intervención sobre las amígdalas que pueden impedir la respiración y la deglución. (30)

Las hemorragias de cuello y garganta son potencialmente peligrosas porque la tumefacción puede obstruir las vías respiratorias; la hemorragia en éstas áreas puede ser confundida con paperas.

La dificultad al respirar o tragar necesita hospitalización. (7)

Cuando el paciente se golpea en la cabeza debe ser atendido aún siendo una lesión leve ya que puede ocasionarse una hemorragia del cráneo, lo que puede conllevar a daño cerebral o a la muerte. (32)

Las hemorragias intracraneales presentan un porcentaje de mortalidad del 70%. Las hemorragias subaracnoideas con pronostico relativamente favorable y las cerebrales, se presentan aproximadamente con la misma frecuencia; más rara vez se trata de hematomas sub o epidurales. Dado que existe la posibilidad de que un hemofílico presente una sintomatología sospechosa de hemorragia intracraneal pero debido a otras causas (por ejemplo meningitis bacteriana, absceso cerebral, tumor cerebral), se indica la necesidad de una amplia exploración neurológica. El paciente puede presentar síntomas como: somnolencia, vértigo, náuseas, vómito, pupilas dilatadas o desiguales, dolor de cabeza o confusión mental, a causa de la lesión en la cabeza; en el 60% de los casos de hemorragias intracraneales se encuentran crisis convulsivas generalizadas que a causa de los traumatismos provocan nuevas hemorragias (lesiones en boca o hematomas musculares), de manera que es necesario iniciar precozmente un tratamiento anticonvulsivo eficaz. (3)

Las hemorragias intraarticulares constituyen una de las manifestaciones más características y frecuentes de esta forma de hemofilia, las grandes

articulaciones son las más afectadas especialmente codo, tobillo, cadera y en particular la rodilla. (Foto 2)

Mientras que un solo episodio hemorrágico puede no originar una alteración permanentemente en la articulación, las hemartrosis recurrentes conducen a una intensa proliferación de la membrana sinovial, que produce hemorragias más frecuentes, y finalmente, una sinovitis crónica. Cada nueva hemorragia origina un mayor grado de sinovitis y de contractura en flexión de la articulación. (30)



(Foto 2) Hemartrosis de la rodilla izquierda en un hemofílico grave.

En la hemartrosis hemofílica se distinguen tres etapas: la primera, el ataque agudo, comienza repetitivamente, la articulación aparece tumefacta, caliente y muy dolorosa y suele mantenerse en flexión, puede haber alteración del color de la piel y puede durar de pocos días a semanas. Muchas veces la sangre intraarticular no se reabsorbe por completo y la sangre retenida ocasiona una inflamación crónica en la membrana sinovial; ésto constituye la segunda etapa. La articulación permanece tumefacta, sensible y dolorosa por meses o años. Las hemartrosis agudas se repiten de vez en cuando quedando como resultado una articulación con tumefacción permanente y deformidad local, contractura y atrofia muscular. Las hemorragias reiteradas tienden a originar aumento de tamaño de la articulación a medida que la cápsula articular se engruesa y restringe la dilatación. El cartílago articular a veces se erosiona en los bordes de la articulación, en ocasiones se destruyen grandes zonas de la estructura esponjosa del hueso y puede llegarse a una desmineralización difusa de los huesos afectados por la falta de uso. La etapa

terminal, no ofrece ninguna diferencia notable a la etapa anterior, pero en las pequeñas articulaciones puede llegarse a la destrucción completa.

Algunas de las secuelas permanentes son la atrofia y la proliferación ósea, aspereza de las superficies articulares, formación de quistes, desarrollo acelerado y sobrecrecimiento de las epífisis por excesivo aporte de sangre a los cartílagos. (7, 40)

La localización más característica de la hemorragia es la intraarticular, y el hemofílico típico posee siempre alguna deformidad por hemartrosis. (40)

CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS: La sangre es normal, difiriendo únicamente en que el tiempo de tromboplastina parcial se encuentra prolongado pudiendo presentarse, en casos severos anemia, la cual depende de la frecuencia y severidad con la que se presente la hemorragia. Generalmente, hay una rápida regeneración sanguínea una vez que la hemorragia termina.

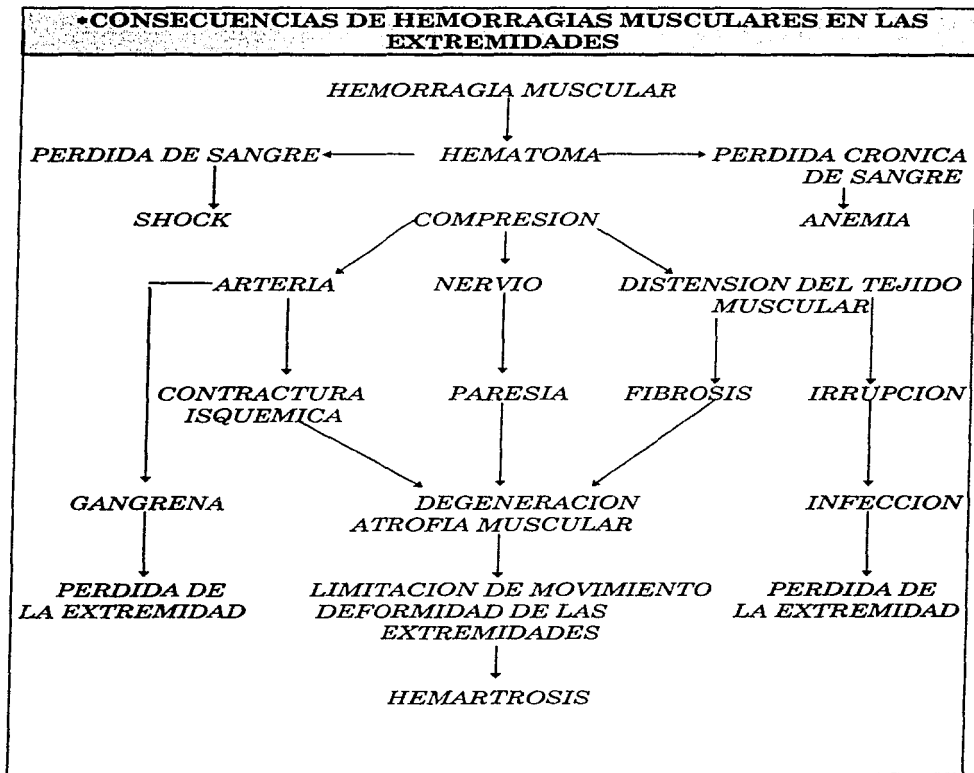
Las fases vascular y plaquetaria de la hemostasia se verifican en forma normal. Puede presentarse leucocitosis por polimorfonucleares acompañados a la hemorragia.

Ocasionalmente, las plaquetas pueden aumentar su número.

Una vez que el coágulo se ha formado, la retracción del mismo sigue el mecanismo normal.

El tiempo de protrombina es normal; el tiempo de tromboplastina parcial es prolongado y la prueba de generación de trombina es normal; éstas características se presentan en hemofilia severa, en la que la concentración del factor VIII en la sangre es menor.

En la hemofilia el tiempo de tromboplastina parcial esta prolongado, y el tiempo de sangrado, tiempo de protrombina, el tiempo de trombina y la cuantificación del fibrinógeno son normales.

Cuadro 5: * Begeman, Herbert. *Hematología clínica*. Edit.. Científico Médica. 1a. edición. 1974.

MANIFESTACIONES BUCALES

En la boca, las primeras manifestaciones son hemorragias leves de la encía que ocurre cuando al bebé le erupciona un diente y también se producen por la exfoliación de los dientes temporales. (7, 9) (Foto 3)

La molestia constante de la corona con movilidad por la lengua y el labio, impide el cese normal del sangrado capilar por contracción y tapón de plaquetas, el desprender el diente de las adherencias remanentes, permite que ese mecanismo funcione satisfactoriamente. (23, 39)

Las extracciones también son motivo de hemorragia. En los individuos afectados de hemofilia leve, la hemorragia prolongada tras las extracciones dentales puede ser la única manifestación de la enfermedad. Las recidivas de la hemorragia tras una aparente coagulación, son frecuentes y se alude a ellas como al "fenómeno de las hemorragias recidivantes".



(Foto 3) Paciente con edema debido a exfoliación del segundo molar temporal y caries de tercer grado en primer molar permanente que requiere tratamiento de conductos.

Se puede observar la formación de hematomas y coágulos en la encía, así como en la lengua y piso de la boca, la sangre puede difuminarse por los planos aponeuróticos hasta el espacio faríngeo lateral y producirse un hematoma de la faringe, con la consiguiente dificultad respiratoria. (9, 23, 39)

La hemofilia no origina por lo común elementos purpúricos.

Tarsitano y Cohen citan como signo precoz bucal de hemofilia en niños una ligera erosión que al principio puede no sangrar. (9)

Casi toda hemorragia en la boca aparenta ser más severa de lo que realmente es, los hematomas de piso de boca son generalmente consecuencia de un accidente dentario o de una intervención sobre las amígdalas que pueden impedir la deglución y la respiración. (5, 30)

En el paciente con hemofilia es característico que su higiene bucal sea pobre, ya que puede no cepillarse los dientes por miedo a iniciar un sangrado, y por supuesto éste descuido tiende a producir gingivitis y una más fácil salida de sangre en las encías. (Foto 4)



(Foto 4) Gingivitis por higiene inadecuada en un paciente hemofílico grave.

A veces se producen gingivorragias espontaneas, aunque son poco frecuentes, muchas veces por traumatismos cuando el niño es muy pequeño se producen hemorragias en la zona de frenillo principalmente. (23, 39)

MANEJO ODONTOLÓGICO

Los problemas dentales son secundarios a la enfermedad, la falta de prevención y el miedo del paciente a las rutinas de cuidado dental, ha propiciado que los tratamientos odontológicos sean inadecuados para la población hemofílica, dando como resultado el desarrollo frecuente de complicaciones dentales significativas.

El costo, tiempo y productos de la sangre necesarios complican el manejo de los problemas dentales. Hay algunas rutinas dentales que pueden causar hemorragias.

Ahora la mayoría de hemorragias pueden evitarse, y cuando ocurren, no son severas y se detienen rápidamente administrando al paciente proteína coagulante; el desarrollo del crioprecipitado y terapia de reemplazo en la última década han mejorado el manejo de la hemofilia. (5)

En realidad, los procedimientos empleados para tratar a un paciente con hemofilia no difieren significativamente de los efectuados en personas normales, pero es especialmente importante el evitar laceramiento de los tejidos y la producción de otros traumatismos intrabucales. (20)

Como con cada paciente, antes de comenzar el tratamiento dental debe obtenerse una historia médica y dental completa llevando a cabo una examinación bucal. El tratamiento de un hemofílico requiere la comprensión del problema del paciente que incluye el tipo de severidad del desorden, presencia de inhibidores, historia familiar, medicamentos usados para el dolor y la terapia que el paciente sigue así como los cuidados en el hogar, las experiencias y tratamientos dentales previos que deben estar documentados.

Es importante discutir la información y el plan de tratamiento con el hematólogo o el médico responsable.

TERAPIA DE REEMPLAZO: El soporte para el tratamiento de la hemofilia es el concentrado purificado del factor faltante extraído del plasma sanguíneo. En el pasado se usaba sangre entera o plasma para reemplazar el factor faltante, los concentrados nuevos tienen más ventajas porque son accesibles y fáciles de manipular y de conservar y tienen también potencia más constante. La dosificación, frecuencia de administración y duración del tratamiento dependen del nivel del factor circulante, de la ubicación y gravedad de los episodios hemorrágicos.

Pueden ser necesarias aplicaciones múltiples pues la vida media del concentrado del factor es corta (aproximadamente 12 hrs. para el factor VIII). (20)

Muchos pacientes hemofílicos reciben frecuentemente productos del factor plasmático en terapia de reemplazo para controlar el sangrado; la fuente de esos productos en la sangre proviene de cientos de donadores algunos portadores del antígeno de la hepatitis B, por lo que la mayoría de los hemofílicos puede portar el antígeno también. (5)

Desde 1981 cuando se describen los primeros casos de SIDA, se han comunicado cientos de casos entre la población hemofílica. La frecuencia de SIDA en hemofílicos seropositivos es aproximadamente de 0.5% y el contagio del paciente ocurrió por exposiciones al virus presente en los productos que se suministran con el factor de coagulación.

Los pacientes hemofílicos tratados con concentrados comerciales del factor VIII no calentados tienen un riesgo elevado de desarrollar anticuerpos para el VIH y deben ser considerados potencialmente infecciosos. Los pacientes a los que se les da sólo crioprecipitado preparado de donantes únicos y voluntarios parece aportar mucho menos riesgo.

El tratamiento por calor de concentrados del factor mezclados de diversos donantes parece eliminar la infecciosidad de los virus VIH y de la hepatitis B; sin embargo todos los hemofílicos deben ser considerados portadores potenciales de VIH y hepatitis y deben ser tratados con las precauciones adecuadas para el control de infecciones. (20)

PREVENCION: El mayor interés en el paciente hemofílico es disminuir sus problemas dentales, la manera más fácil y menos costosa de tratar las lesiones dentales es prevenirlas. Un programa preventivo adecuado debe incluir cuidado eficaz en el hogar, restricción en dieta de carbohidratos refinados, exámenes dentales periódicos e ingestión de cantidades adecuadas de fluoruro, el dentista que trate a un paciente hemofílico debe explicar el principio de la odontología preventiva para éste paciente. (5)

La prevención es mejor iniciarla por el paciente en el medio ambiente de su hogar. El mantenimiento de la higiene bucal no es la solución total al problema, pero ésta previene y ayuda al control de caries dental y enfermedad periodontal. Los hemofílicos deben tener un adecuado cepillado dental que puede limpiar los dientes y remover placa, el paciente debe aprender a masajear, no abrasionar la encía; el odontólogo debe indicar que la buena higiene reducirá y eventualmente eliminará el sangrado de los tejidos

gingivales. El cepillo debe ser de cerdas suaves y de tamaño adecuado, las técnicas de cepillado deben ser adaptadas a la edad y destreza del paciente. (20) (Foto 5)

Los hemofílicos deben ser instruidos del uso cuidadoso del hilo dental a través de los puntos de contacto entre los dientes para remover todos los residuos y placa, cuando el hilo es usado correctamente no ocurre la hemorragia interproximal.



(Foto 5) Técnica de cepillado adecuada aplicada en un paciente hemofílico grave.

El beneficio del fluoruro es importante para los niños y puede ser particularmente benéfico en hemofílicos. (5)

El agua fluorada en administración sistémica es reconocida como una medida de salud pública ideal para la efectiva reducción de caries dental; existen suplementos de fluoruro en forma de gotas, tabletas y botellas de agua fluorada recomendadas para niños desde el nacimiento hasta los 12 años.

En pacientes muy susceptibles a caries el fluoruro tópico, en gel, puede ser usado en casa tan a menudo como se requiera. (5)

Los paciente hemofílicos deben tener una rutina preventiva de tratamiento dental en el consultorio, los pacientes con alto índice de decaimiento, e higiene pobre deben ser supervisados más de cerca y evaluados más frecuentemente. (7)

El sarro presente en la boca de un hemofílico debe ser removido sin causar traumatismos en los tejidos gingivales. Los sangrados superficiales resultantes de la limpieza cesan en un tiempo razonable, así como los sangrados

leves que ocurren durante el pulido. Debe considerarse la terapia de remplazo con dependencia de la hemorragia que se prevé y la gravedad de la deficiencia del factor antes de hacer el raspado subgingival. Si se utiliza terapia de remplazo, el procedimiento de limpieza debe terminarse en una sola cita si es posible para reducir el riesgo inherente de múltiples transfusiones. (5, 20)

Para la limpieza subgingival, los instrumentos con descanso para los dedos se recomiendan para remover los cálculos con mínimo trauma.

El paciente debe estar enterado de la importancia de la higiene dental y comenzar a interesarse en su boca y en sus dientes para prevenir las enfermedades dentales y problemas de salud bucal. (5)

ANESTESIA Y ANALGESIA: Se ha demostrado que el alivio de la ansiedad es beneficioso para mantener la hemostasia, dado que parece que existe una relación directa entre factores emocionales y aumento de fibrinólisis. Si la aprensión del paciente es significativa puede considerarse la premedicación o la analgesia. (20, 24)

El uso de concentrados en el manejo del paciente con desorden hematológico facilita ofrecer algunas modalidades de anestesia y analgesia requeridas para proveer el tratamiento dental necesario para los hemofílicos.

Las inyecciones intrapulpareas pueden ser administradas sin inquietud de provocar sangrado y raramente requieren cobertura con factor de remplazo. (5)

Particularmente para extracciones las infiltraciones periodontales con agujas cortas deben ser administradas en el espacio del ligamento periodontal de las 4 superficies axiales de los dientes.

Cuando se aplica anestesia por infiltración, el paciente requiere siempre terapia anterior de remplazo, con esto se eleva el factor del plasma a un nivel hemostático aceptable durante el tiempo de administración del anestésico. (5)

Cuando la anestesia por infiltración es administrada en un área donde los tejidos son firmes y limitados la posibilidad de una complicación de sangrado es menos probable, sin embargo, el tejido conectivo fibroso y altamente vascularizado está predispuesto para un hematoma que tiene potencial de obstrucción de las vías aéreas y crear una crisis amenazante de la vida. Los cartuchos de anestesia deben ser utilizados con extrema precaución en estos pacientes y solamente con la adecuada terapia de remplazo preoperatoria. (5, 20, 24)

Los pacientes que reciben anestesia local deben ser advertidos del subsecuente entumecimiento de los tejidos blandos, la carencia de sensación

dura una hora o más, en niños particularmente debe cuidarse no tener una mordedura de labio, lengua o carrillos.

Las inyecciones intramusculares están contraindicadas en pacientes hemofílicos debido a la formación de hematomas. (5)

La premedicación con hipnóticos, analgésicos o agentes tranquilizantes puede ser adicional y es especialmente usado para procedimientos quirúrgicos.

La premedicación puede ser indicada en niños problema muy nerviosos o aprensivos; los medicamentos pueden ser administrados oralmente, por supositorios o por vía intravenosa.

La inhalación de óxido nítrico como analgésico puede utilizarse adicionalmente para calmar la sensación de dolor, ansiedad y aprensión sin la pérdida de conciencia.

Los hemofílicos pueden tener una baja tolerancia al dolor por lo que hay pacientes que requieren un analgésico potente. Los analgésicos que contienen ácido acetilsalicílico y agentes antiinflamatorios clásicos como fenilbutazona, son contraindicados debido a la potencia de los desórdenes de sangrado por alteraciones de las funciones plaquetarias. Para dolor dental es importante omitir todos los analgésicos que contengan ácido acetilsalicílico. (5)

PROCEDIMIENTOS RESTAURATIVOS: Los principios de la buena restauración dental son iguales para un paciente hemofílico niño o adulto. El uso de dique de hule con arco de Young ayudará en el manejo, protección y aislamiento del campo operatorio. La grapa utilizada debe evitar la abrasión de los tejidos gingivales; la selección de la grapa debe estar hecha para reducir el traumatismo del tejido, colocarse cuidadosamente y estar estable para que no resbale y lacere la papila gingival. El dique de hule no sólo aísla el área, sino que también retrae los carrillos, labios y lengua; en éstas áreas altamente vascularizadas la laceración accidental puede representar una complicación de sangrado para el paciente.

La pieza de alta velocidad y los eyectores de saliva se deben usar con precaución para no provocar hematomas sublinguales. Los eyectores con un cojincillo de hule en el extremo ayudan a no lacerar el tejido sublingual durante la operación.

Las preparaciones para amalgama son realizadas sin problema en pacientes hemofílicos. La preparación para corona no presenta problemas si hay cuidado al realizar la terminación gingival.

Durante la toma de impresiones se debe cubrir el borde del portaimpresión con cera para evitar lacerar los tejidos. Al colocar la corona se revisará si el sellado de ésta no produce ningún trauma. (5)

TERAPIA PULPAR: Algunos pacientes llegan al consultorio con caries profunda o rampante, la terapia pulpar y el tratamiento de conductos pueden facilitar al paciente la retención y mantenimiento de una pieza dental. La exposición pulpar en dientes temporales y permanentes puede algunas veces estar presente en dientes en los que la dentina con caries no ha sido totalmente removida.

La pulpotomía y pulpectomía son procedimientos preferibles a la extracción que implicaría un tratamiento más complicado. La anestesia es innecesaria cuando la pulpa está necrótica; si el paquete nervioso de un diente vital esta expuesto, la infiltración intrapulpar puede proveer suficiente anestesia, usualmente cualquier sangrado por procedimientos endodónticos es insignificante y no requiere terapia de reemplazo del factor VIII; una hemorragia producida durante la amputación pulpar o extirpación vital es controlada por presión y un agente hemostático como la epinefrina. El sangrado que es difícil de controlar, indica una inadecuada remoción de tejido remanente en el conducto. Es necesario para controlar la hemorragia un algodón con formocresol, secado del conducto y sellar la cámara pulpar una semana para momificar y fijar el tejido pulpar. En el paciente hemofílico la terapia de conductos se realiza con mucha precaución al entrar con la instrumentación y no limar mas allá del ápice del conducto del diente; para prevenir que ocurra cualquier sangrado periapical es recomendable que el conducto sea limado un mm. arriba del ápice radiografico en conductos vitales y en el ápice radiografico en dientes no vitales. (5)

PROTESIS: La ejecución de prótesis en pacientes hemofílicos se puede realizar empleando todas la medidas de precaución necesarias para no provocar hemorragias al paciente. Toda la patología bucal debe ser curada para establecer la salud preprotésica. (24)

Un adecuado tratamiento protésico de éstos pacientes puede incluir extracción de numerosas infecciones crónicas y otros dientes no restaurables, y reemplazo de éstos dientes enfermos con prótesis parciales o totales para restablecer la función normal y la estética.

Cuando así este indicado se puede realizar prótesis fija incluyendo coronas, puentes e implantes. (5)

TRATAMIENTO PERIODONTAL: La enfermedad periodontal es la mayor causa de pérdida de dientes entre adultos y puede ser prevenida con un manejo adecuado. Todos los pacientes hemofílicos deben realizar un examen periodontal de rutina. (2, 5, 9, 20)

El tratamiento de gingivitis para los pacientes hemofílicos requiere la corrección inicial de factores locales como: sarro, restauraciones defectuosas, oclusión traumática, infecciones gingivales las cuales pueden progresar hasta envolver el hueso alveolar. Los procedimientos periodontales menores pueden no implicar riesgo de sangrado para el paciente hemofílico aunque puede ocurrir una hemorragia suave. El tratamiento con curetas finas es menos traumático y minimiza el riesgo de sangrado.

El tejido gingival edematoso, el cual se contrae, aloja cálculos de sarro profundos que deben eliminarse. El procedimiento de electrocirugía puede traer un riesgo de sangrado subsecuente por lo que no es recomendada para los hemofílicos. (5)

Una restauración mal colocada puede causar recesión gingival y formación de bolsas. El tratamiento temprano previene la recesión continua de la encía y la pérdida de hueso alveolar.

Las técnicas de frenilectomía apropiadas son aceptables para hemofílicos sin embargo las cirugías periodontales inducen sangrado por lo que se requiere preparación prequirúrgica para el paciente. (5)

CIRUGIA BUCAL: La evaluación preoperatoria y el manejo posoperatorio del paciente hemofílico bajo procedimiento quirúrgico debe ser coordinado con el hematólogo.

La primera evaluación del paciente es importante para determinar todas las medidas que deben ser tomadas para evitar problemas hemorrágicos. Durante el tratamiento quirúrgico la hemorragia es inevitable pero con las medidas adecuadas puede manejarse al paciente sin consecuencias. El tratamiento quirúrgico más factible para un paciente hemofílico se realiza en un hospital con los requerimientos adecuados para que el paciente reciba infusiones del factor pre y posoperatorias. El hematólogo debe determinar la cantidad del factor faltante necesario para el paciente antes de la cirugía y planear el manejo posoperatorio. Cada paciente manifiesta diferentes respuestas al tratamiento y cada caso debe de ser cuidadosamente planeado, la cirugía de éstos pacientes debe ser tratamiento electivo de emergencia limitado. (5)

La formación de un coágulo normal después de la extracción de un diente puede suceder en un paciente hemofílico como en cualquier otro paciente.

La preservación de este coágulo inicial es vital. El coágulo puede ser protegido con administración de medicamentos para inhibir el proceso de lisis normal del cuerpo que compromete al plasminógeno que pueda eliminar el coágulo. El ácido E amino caproico (EACA) o Amicar es efectivo en la prevención del sangrado posextracción sin necesidad de infusiones repetidas del factor de coagulación que haga falta. El Amicar debe ser administrado con un estricto horario y en un periodo de tiempo suficiente para permitir que la cicatrización ocurra en forma normal. El EACA esta disponible para administración oral en tabletas o líquido, así, este medicamento es rápidamente absorbido por el riñón por lo que el sangrado renal o función anormal del riñón contraindica el uso de EACA. La dosis usual para niños es de 100 mg. / kg. de peso corporal administrado cada 6 horas en el periodo de una semana. La administración de EACA en el momento de la infusión del factor y la continuación de la administración hasta que se complete la cicatrización por lo general eliminará la necesidad de infusiones posteriores del concentrado del factor. (5, 20)

EXTRACCIONES: La pérdida de dientes temporales frecuentemente causa sangrado en niños hemofílicos. Los bordes afilados de las coronas con raíces reabsorbidas traumatizan el tejido gingival y causan sangrado.

Los dientes temporales no son ordinariamente extraídos antes de su exfoliación normal. La toma de radiografías indica el tiempo de erupción de los dientes permanentes y permitirá determinar la extracción de un diente temporal.(20)

Es posible extraer un diente temporal sin administración de terapia de remplazo ya que a menudo el sangrado en estos casos es mínimo.

Un agente hemostático tópico puede aplicarse alrededor del coágulo para protegerlo y controlar el sangrado. Si la extracción del diente temporal es mas complicada, se lleva a cabo la terapia de remplazo del factor faltante antes de la extracción, si el hematólogo lo considera necesario, la terapia de remplazo puede continuar después de la extracción o puede administrarse el Amicar (ácido E aminocaproico).

Después de la extracción de un diente permanente, se pueden utilizar medidas locales para la formación del coágulo como colocación de agentes hemostáticos que controlen la hemorragia.

La extracción de dientes permanentes debe ser lo menos traumática como sea posible y la infusión del factor preoperatoria al paciente hemofílico debe realizarse y continuar hasta el periodo posoperatorio.

Cuando el coágulo formado sea desalojado se debe administrar nuevamente la infusión del factor para evitar que un sangrado prolongado se repita y nuevamente usar agentes hemostáticos que permitan la formación de un nuevo coágulo. Cuando se presente una infección en el sitio de la extracción, la administración de antibióticos esta indicada. Como protección adicional del coágulo pueden indicarse: dieta restringida con fluidos inicialmente y después alimentos blandos reanudando la dieta normal cuando la herida este cicatrizada.

Un hemofílico no sangra más rápido que un paciente normal sino que sangra por un tiempo más prolongado. El odontólogo debe estar familiarizado con el tipo y severidad de hemofilia del paciente y trabajar en conjunción con el hematólogo para administrar las terapias de reemplazo y llevar a cabo otras medidas necesarias para realizar los procedimientos de cuidado dental. (5, 20, 24)

ESTUDIOS DE DIAGNOSTICO

En los enfermos hemofílicos deben realizarse estudios de laboratorio que permitan diagnosticar la enfermedad, como son: tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, recuento de plaquetas y tiempo de sangrado.

Con estas pruebas de detección selectiva pueden identificarse la mayoría de los defectos de la hemostasia aunque hay excepciones, y pueden precisarse pruebas más específicas para definir el defecto con exactitud. (4)

TIEMPO DE SANGRADO : El tiempo de sangrado es la prueba que mejor valora las fases vascular y plaquetaria de la hemostasia, ya que mide la retractibilidad de los vasos sanguíneos y los defectos de las plaquetas ya sea en número o en capacidad funcional.

Esta prueba está indicada cuando haya antecedentes de sangrado, y es una prueba de investigación primaria para los trastornos de la hemostasia.

Los valores normales son de 6-10 min. En las alteraciones de los mecanismos hemostáticos es posible que el sangrado dure mucho tiempo, pero el paciente puede tener sangrado severo con tiempo normal.

El tiempo de sangrado de Ivy es una buena prueba de investigación para proporcionar la información que permita determinar si es necesario efectuar pruebas hemorrágicas adicionales.

RECUENTO DE PLAQUETAS: Es un dato esencial del estudio, porque la trombopenia es la causa más frecuente de un fallo de la hemostasia primaria capaz de producir una diatesis hemorrágica importante.

Existe una relación directa entre el tiempo de sangrado y la cifra de plaquetas; o sea : cuanto más baja es la cifra de plaquetas más prolongado está el tiempo de sangrado.

Los valores normales son de 150000 - 400000 mm³. Se encuentran disminuidas en las púrpuras trombocitopénicas y otros padecimientos hematólogicos como anemia aplásica, leucemia, etc.

TIEMPO DE COAGULACION: Es una prueba poco sensible y se encuentra alterada sólo cuando la carencia es muy grave. El tiempo normal es de 5-15 min., si la sangre no se coagula en un termino de 20 min. puede ser indicación

de hemofilia u otros trastornos de la coagulación, lo cual indica la necesidad de pruebas adicionales.

Con frecuencia se omite en los estudios sistemáticos de un posible problema de la coagulación.

TIEMPO DE PROTROMBINA (METODO DE QUICK): La protrombina es indispensable para la coagulación de la sangre.

Este estudio explora el mecanismo extrínseco de la coagulación.

El tiempo de protrombina es el tiempo que tarda el plasma en coagular cuando se añade tromboplastina exógena (factor tisular) y calcio.

El tiempo normal varia entre 11.5 y 15 seg. Es normal cuando hay deficiencia de vitamina K, hepatitis y enfermedades virales. Se encuentra prolongado en deficiencia de uno o más de los siguientes factores: II, V, VII, X y fibrinógeno.

El parámetro se utiliza como prueba de detección o de selección para valorar supuestas anormalidades de la coagulación y como índice del grado de anomalías de la misma en pacientes con deficiencia de protrombina, factor VIII y X.

TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA: La fase 1, la más compleja de la coagulación se valora con el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTPA), que es el tiempo que tarda en coagular el plasma. El tiempo normal es de 30 a 50 seg. y se encuentra prolongado en deficiencias de cualquier factor de la coagulación a excepción de VII y XIII.

Esta prueba explora el mecanismo extrínseco de la coagulación, es una prueba sencilla, barata y fidedigna par avalorar si hay suficientes factores XII, XI, IX y VIII. (18, 36)

LEUCEMIA

ANTECEDENTES

La leucemia puede definirse como un padecimiento caracterizado por la transformación maligna progresiva de una o más líneas de células hematopoyéticas, es una neoplasia maligna. La proliferación maligna puede ser lenta o rápida, es generalizada y autopropagada. (8,11, 21, 29, 36)

La leucemia fue reconocida como enfermedad distinta desde hace poco más de 100 años. Si bien desde la época de Hipócrates se registran descripciones de lo que hoy se considera "leucemia" parece que la primera descripción segura de un caso fué la publicada en 1827 por Velpeau. Es probable que las primeras observaciones microscópicas fueran realizadas por Donné en 1839. (40)

La leucemia no fue reconocida como una entidad patológica definida, hasta su descripción en 1845 por Bennett, en Escocia, y por Virchow, en Alemania.

Sólo Virchow apreció que las células características no representaban una supuración de la sangre y propuso el nombre de leucemia, en 1847. (19)

La leucemia de evolución aguda fue comunicada por primera vez por Friederich, en 1857 y Fraenkel, en 1889. Ebstein hizo una descripción clínica adecuada a los síntomas principales de ésta forma de la enfermedad. Se consideraba que la leucemia aguda sólo era de tipo linfocítico y los casos de leucemia crónica, en que la sangre contiene leucocitos no granulares así como granulocitos, se designaba como de "leucemia mixta", hasta que Naegeli describió el mieloblasto (1900). (21)

En los 100 años subsiguientes, se registraron descripciones clínicas y morfológicas más completas de diversas formas de leucemia, se desarrolló el tratamiento paliativo y se estudió mucho la leucemia en los mamíferos y en las aves. (19)

FACTORES QUE INTERVIENEN EN EL DESARROLLO DE LA LEUCEMIA

A pesar de la abundante investigación no ha sido establecida con claridad, ni la etiología ni la patogenia de la leucemia aguda en el hombre. Las investigaciones abarcan factores genéticos, el efecto de la radiación, exposición a fármacos y sustancias químicas, así como el posible papel que desempeñan los virus.

SUCEPTIBILIDAD GENETICA.

El papel de los factores genéticos en la etiología de la leucemia humana ha sido estudiado intensamente. Muchas son las pruebas que indican que los factores hereditarios y material genético anormal tienen efectos leucemogénicos importantes, pero se cree, que la mayor parte de éstos factores desempeñan un papel secundario.

Los estudios básicos de los aspectos genéticos de la leucemia se dividen en 3 categorías principales: 1) informes esporádicos de su incidencia en grupos familiares, 2) estudios con miras a determinar la frecuencia de éstos procesos en familias testigo en comparación con la población en general, y 3) estudios relativos a la asociación de la leucemia con trastornos genéticos ya conocidos cuya naturaleza puede dar indicios de los mecanismos etiológicos.

Hasta ahora sólo ésta última ha probado ser útil, ya que los datos que muestran que los defectos cromosómicos podrán predisponer a la leucemia aguda son numerosos, un ejemplo de esto es la frecuencia 20 veces mayor de padecer leucemia entre niños con síndrome de Down; la leucemia aguda también se desarrolla en una proporción elevada de otras patologías hereditarias.

Se ha encontrado un aumento de leucemia en grupos familiares observándose un exceso de leucemia entre familiares en primer grado, de pacientes con leucemia linfocítica crónica y leucemia aguda.

Hay que concluir que aún no está demostrada la influencia de la herencia familiar en la etiología de la leucemia. (4, 21, 40)

MUTACION SOMATICA

La mutación de células somáticas es un cambio que se adquiere en el material genético de las células que no intervienen en la reproducción. Esta hipótesis surgió, originariamente, de las observaciones de Boveri y otros investigadores que notaron que era común la existencia de anomalías como falta de disyunción y mitosis múltiples, las cuales podrían conducir a una distribución asimétrica del material cromatínico entre las dos células hijas, tales transformaciones originarían un metabolismo celular relacionado con los cromosomas defectuosos, anómalo y desequilibrado. En algunos casos esas anomalías determinarían la aparición de grupos celulares dotados de una capacidad de proliferación inusitada, con lo que las células alteradas transmitirían sus funciones anómalas a su progenie, y se pondría así en marcha una cadena que conduciría a la aparición de neoplasias como la leucemia.

La mutación somática ha tomado nuevos impulsos a partir de los estudios sobre los cambios celulares inducidos por medios tales como las radiaciones ionizantes y agentes químicos, que se sabe son capaces de producir daños cromosómicos visibles y que son mutagénicos.

No se ha demostrado aún, si tales anomalías cromosómicas son la causa o la consecuencia de la transformación neoplásica. (4, 21, 40)

VIRUS

Desde hace tiempo se sospechaba una causa viral de las leucemias, pero no se habían obtenido datos fidedignos. Pese a que se conocen ya muchos datos a cerca de las manifestaciones de actividad vírica en la leucemogénesis, el mecanismo preciso de su acción aún es desconocido. Pueden imaginarse por lo menos tres mecanismos fundamentales mediante los que un virus podría inducir la leucemia:

1) Es posible que se encontrasen ya residiendo en algunas células antes de desencadenar la enfermedad; en ésta etapa estarían en forma de "provirus" posteriormente serían excitados por agentes externos y se transformarían desencadenando un crecimiento neoplásico.

2) Que sean tan sólo un tipo de agentes cancerígenos externos y que causen un tipo de reacción celular, tal vez una mutación somática.

3) Que actúen mediante la transferencia e incorporación de material genético extraño en el genoma de las células parasitadas.

El retrovirus denominado virus humano de la leucemia de células T (VHLT), se asocia a ciertos tipos de leucemia; pero el mecanismo exacto de transmisión, y otros muchos aspectos sobre el VHLT, permanecen aún sin aclarar. En cultivo, las células T neoplásicas de pacientes leucémicos liberan virus VHLT. Se ha comprobado que los retrovirus causan leucemia en animales de laboratorio, aunque no se dispone de pruebas definitivas para un papel viral semejante en la leucemia humana. Los retrovirus contienen enzima "transcriptasa inversa" que les permite producir una copia de DNA del RNA viral, luego ese DNA puede ser trasladado para sintetizar más genomas del virus o se incorpora en el DNA nuclear de las células huésped.

No está clara la forma en que los virus inducen leucemia, aunque se sospecha que la incorporación del genoma viral al DNA del huésped puede conducir a un rompimiento de la regulación celular normal.

Al parecer éste virus prevalece en Japón y algunas regiones del Caribe.

Las pruebas presentadas en favor de que los virus tienen alguna relación o desempeñen algún papel importante en la leucemogénesis humana, son aún muy poco convincentes. (4, 21, 40)

RADIACIONES IONIZANTES.

La radiación es el único grupo de agentes del que se ha demostrado inequívocamente su potencia leucemogénica tanto en el hombre como en animales de experimentación.

Se sabe que la radiación en dosis excesivamente elevadas es causa de la leucemia mieloide crónica y de la leucemia aguda.

Esto se ha hecho evidente gracias a los estudios realizados forma continua en pacientes que han recibido fuertes dosis de radiación como tratamiento, y en los supervivientes de las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki, entre los cuales, al cabo de veinte años, los porcentajes de leucemia son muy elevados.

El aumento de leucemia se conoce en personas que reciben radiación terapéutica por espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin y policitemia vera.

En Japón, después de las explosiones nucleares, en 1945, hubo un aumento en el desarrollo de la leucemia entre los supervivientes.

La incidencia máxima se produjo entre seis y siete años después de la explosión, se observó que aumentaban todas las formas de leucemia, con excepción de la linfocítica crónica.

No se sabe si hasta una exposición mínima a la radiación entraña el riesgo de que sobrevenga leucemia, ni si existe o no un umbral por debajo del cual las radiaciones no causen leucemia.

Entre los agentes externos capaces de precipitar la aparición de la leucemia, los únicos incuestionables leucemogénicos que por ahora conocemos son las radiaciones ionizantes. (4, 21)

Las teorías referentes a la etiología de la leucemia humana pueden dividirse en dos: las primeras están representadas por aquellos que afirman que la causa exclusiva de la leucemia son los virus, ayudados tal vez por mecanismos activadores; la segunda sostiene que debe haber varios agentes etiológicos de la leucemia (mecanismos genéticos, virus, radiaciones, etc.), cualquiera de los cuales pueden inducir la leucemia.

Aún dentro del mismo tipo de leucemia, es posible que diversos agentes etiológicos puedan inducir a su desarrollo.

Aunque los conocimientos concretos que se poseen actualmente sobre la etiología de la leucemia no son muchos, es evidente el rápido progreso en éste terreno. (4, 21,40)

CLASIFICACION.

Cada vez es más compleja esta clasificación, se ha trabajado desde la época de Virchow en el siglo pasado. (27)

El interés de la clasificación se apoya en tres razones: 1)proporciona un método de comparación a los diversos regímenes terapéuticos; 2) es un sistema para identificar y cotejar las características clínicas y los resultados de laboratorio y 3) permite relacionar las anomalías genéticas con la enfermedad. (21)

La clasificación de Ebstein (1989) de leucemia aguda y crónica se emplea hoy en día.

Las leucemias se clasifican también según el tipo particular de glóbulo blanco que interviene en: linfocítica y mielocítica o mielógena. Así pues, las leucemias se pueden clasificar en 4 tipos: a) leucemia linfoblástica aguda (LLA), b) leucemia linfoblástica crónica (LLC), c)leucemia mielocítica aguda (LMA), d)leucemia mielocítica crónica (LMC). (28)

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen proliferación desordenada de células hematopoyéticas debido a cambios en los genes reguladores, lo que conduce a la sobreproducción de células incapaces de madurar y funcionar normalmente. Las células malignas individuales maduran con lentitud y de manera incompleta, el tiempo de su ciclo celular es a menudo prolongado y la mayoría de dichas células incompetentes sobrevive más que las normales, sin cumplir con su misión. (21)

Un término más adecuado que el de leucemia aguda sería el de leucemia de "blastos" dado que en estos trastornos el tipo predominante de célula maligna proliferante es una célula inmadura poco diferenciada conocida como "blasto". La proliferación descontrolada de estas células en la médula osea, el desplazamiento de los precursores normales y la invasión del resto de los órganos, son los mecanismos principalmente responsables de los efectos devastadores de la enfermedad. (29)

Las leucemias crónicas son padecimientos caracterizados por la ausencia de células indiferenciadas y proliferación neoplásica de células maduras. Se encuentran variedades de leucemia crónica linfoide y la mieloide, la sintomatología y evolución de los distintos grupos de leucemia crónica ofrecen diferencias radicales entre sí, pero en todos los casos se desarrolla en el curso de varios meses o años y tienen un curso indolente lo que las diferencia de las leucemias agudas. (29)

Debido a la rápida evolución de las leucemias agudas, la muerte ocurre en los siguientes meses al diagnóstico, a no ser que se logre la remisión. Por lo contrario, las leucemias crónicas se caracterizan por una acumulación de tipos celulares morfológicamente maduros y un curso clínico prolongado. (21)

LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA)

La leucemia aguda es una neoplasia maligna progresiva de los tejidos hematopoyéticos caracterizada por la presencia de números importantes de leucocitos inmaduros y anormales en sangre circulante o médula osea. Es responsable aproximadamente de la tercera parte de las neoplasias malignas en niños; de éstas, alrededor del 80% son linfocíticas. Ciertos grupos de niños han demostrado tener un riesgo aumentado de leucemia: los nacidos con ciertas anomalías genéticas (por ejemplo, el síndrome de Down), los gemelos idénticos de niños con leucemia y los niños con deficiencias inmunológicas. (20, 32)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la leucemia aguda en los niños son variables y con frecuencia inespecíficas. Por consiguiente, muchos pacientes se atienden sin diagnóstico definitivo, o bien, se manejan como si se tratara de otra enfermedad antes de que la naturaleza del proceso leucémico se establezca de manera clara. (36)

En la leucemia aguda, la aparición de los síntomas es repentina.

Casi todos los pacientes se quejan de fatiga siendo éste el síntoma inicial más común, otros datos son: fiebre con o sin evidencia de infección, manifestaciones hemorrágicas, dolor óseo, crecimiento de ganglios linfáticos superficiales y distensión abdominal con hepatosplenomegalia. Los datos físicos predominantes son palidez y púrpura. En la mayoría de pacientes con complicación ósea se encuentra hipersensibilidad costal y esternal importante. (32)

| *HALLAZGOS AL DIAGNOSTICO DE L.L.A. | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| SINTOMAS | % DE PACIENTES |
| Fatiga | 90 |
| Fiebre | 70 |
| Infección | 20 |
| Púrpura o hemorragia | 50 |
| Dolor óseo o articular | 75 |
| Pérdida de peso | 66 |
| HALLAZGOS FISICOS | % DE PACIENTES |
| Hepatomegalia | 75 |
| Esplenomegalia | 70 |
| Linfadenopatía | 75 |
| Hiperestesia esternal | 70 |
| Petequias o equimosis | 50 |
| Hemorragia retiniana | 10 |
| Afección extramedular (pulmón, corazón, testículos, gastrointestinal, riñón, SNC). | 5 |

Cuadro 6: *Hocking, William G. *Manual de hematología clínica*. Edit. Limusa. 1a. edición. 1987.

Los signos reveladores son la consecuencia de la insuficiencia medular y del síndrome proliferativo. Los signos de insuficiencia medular se deben a la

anemia normocrómica, la granulocitopenia y la trombocitopenia de grados variables. (1)

La anemia se define como una disminución de la cantidad de hemoglobina o de globulos rojos

La anemia se manifiesta por palidez, astenia, polipnea, cefalea, debilidad, etc. Casi todos los pacientes con leucemia aguda presentan anemia desde la evolución temprana de la enfermedad. La causa común de anemia en ausencia de hemorragia es la reducción en el número de precursores de eritrocitos o sustitución de éstos en la médula osea por células leucémicas.

La granulocitopenia es responsable de la fiebre. A veces, a pesar de la fiebre no se detecta infección alguna. La fiebre es un síntoma común en casos de leucemia aguda. Aunque en la mayoría de los casos la fiebre se debe a infección, también podría derivarse de hemorragia, necrosis tisular y, con mucha frecuencia, podría atribuirse al proceso leucémico por sí mismo. En la leucemia aguda, el aumento de susceptibilidad a infección suele originarse por la reducción en el número de granulocitos maduros circulantes. La infección generalizada de boca y garganta puede ser un signo inicial de la LLA, pero ocurre con más frecuencia en casos avanzados. (1, 32)

La trombocitopenia es responsable de púrpuras, equimosis, epistaxis y hemorragias. (1)

Las lesiones más comunes en la piel son las manifestaciones purpúricas. Entre ellas figuran petequias, equimosis y hasta alteraciones necróticas y ampollas relacionadas con zonas hemorrágicas.

Las lesiones purpúricas son fácilmente detectables. Las hemorragias cutáneas más extensas o equimosis son menos frecuentes pero están presentes sobre todo en niños.

La hemorragia es una complicación común, ya que en la mayoría de los casos es secundaria a trombocitopenia; es causa importante de mortalidad, en especial por la frecuencia de trombocitopenia y porque en la mayoría de los casos es intracraneana. (40)

El riesgo de hemorragia intracraneana aumenta en pacientes con una cuenta leucocitaria total superior a 100 000/ mm³, aún cuando el número de plaquetas sea normal. (32)

El síndrome proliferativo puede manifestar adenopatías, generalmente superficiales, simétricas, lisas, asintomáticas y más raramente mediastínicas e

infradiafragmáticas, responsables a veces de dolores abdominales. Puede haber esplenomegalia y hepatomegalia. (1)

El curso posterior de la enfermedad depende de la remisión que se logre con el tratamiento. Pueden presentarse complicaciones neurológicas, insuficiencia renal e infecciones que llevan al paciente a la muerte.

Los niños con LLA pueden presentar infiltración en SNC. La infiltración leucémica posiblemente se origina desde el diagnóstico inicial, pero en general es una complicación tardía.

En 15 a 25 % de niños con leucemia aguda, el dolor oseo es una molestia inicial predominante y con frecuencia, las radiografías muestran lesiones esqueléticas.

Los huesos más afectados son los largos, sin embargo ésto podría ocurrir también en otra parte del esqueleto, incluyendo columna vertebral, pelvis y cráneo. Se observan cuatro clases principales de cambios radiográficos: 1. Bandas translúcidas en las metafisis. 2. Lesiones osteolíticas a veces relacionadas con fracturas espontáneas. El proceso osteolítico podría diseminarse y dar lugar a un aspecto de rarefacción generalizada de hueso. 3. Lesiones osteoscleróticas. 4. Elevación periostica con formación de hueso nuevo subperióstico.

La participación de los huesos es más frecuente en la leucemia aguda, los síntomas pueden sugerir fiebre reumática, artritis, fractura, brucelosis u otras formas de enfermedad esquelética; en las articulaciones puede presentarse tumefacción dolorosa así como enrojecimiento de la piel. (40)

CARACTERISTICAS HEMATOLOGICAS: En la sangre, las cifras de eritrocitos y de hemoglobina son bajas

La anemia es característica de la leucemia aguda; los glóbulos rojos no tienen variaciones importantes respecto al tamaño y forma normal, la anemia es normocítica. Es frecuente que haya cierto grado de reducción en el número de plaquetas (trombocitopenia) y a menudo su número es inferior a 100 000/ mm³. En el 90% de los casos hay trombocitopenia. Es excepcional hallar plaquetas grandes o de formas extrañas. En la leucemia linfoblástica la trombocitopenia grave es común y se presentan hemorragias en pacientes con menos de 50 000 plaquetas/ mm³.

El recuento leucocitario es poco fidedigno, puede ser muy elevado, normal o menor del normal. El número de leucocitos llega a descender hasta 500/ mm³. La leucopenia persistente, junto con la anemia y trombocitopenia debe despertar sospecha de leucemia.

Si no se realiza tratamiento, en los casos con recuentos normales o bajos, el número de leucocitos se eleva muchas veces a medida que avanza la enfermedad sobre todo al llegar a la etapa terminal.

El cambio más notable en la sangre es el tipo de leucocitos, en los casos típicos hay predominio de un solo tipo celular, y mediante un estudio más detallado se comprueba que se trata de leucocitos inmaduros que son la células que predominan en la médula osea y es su número el que aumenta a medida que se eleva el recuento leucocitario.

La médula osea muestra proliferación linfocitaria, con linfoblastos y linfocitos en proporciones relativas variables junto con una intensa reducción de los megacariocitos y los eritroblastos. (40)

Dos terceras partes aproximadamente de pacientes infantiles han tenido signos y síntomas de la enfermedad durante menos de cuatro semanas cuando son diagnosticados. Aún cuando los datos clínicos hagan sospechar la presencia de leucemia, el diagnóstico solo se confirma con el análisis de médula osea. (32)

MANIFESTACIONES BUCALES

La frecuencia de manifestaciones bucales es muy variable debido a las discrepancias en la clasificación y los datos bucales iniciales en comparación con los datos posdiagnóstico, sin embargo, son muy frecuentes. Aproximadamente el 60% de los casos de LLA presentan manifestaciones bucales importantes ya que a veces la boca es la primera localización de la enfermedad y el dentista es el primer profesional consultado por las alteraciones bucales que el paciente presenta.

Las lesiones en la mucosa bucal durante la leucemia están entre las manifestaciones más identificadas por el odontólogo y los médicos.

Al examen bucal, puede observarse toda la mucosa difusamente pálida, cianótica, roja-azul y ocasionalmente ulceración, necrosis y formación pseudomembranosa de los tejidos papilares y marginales. (34)

Las encías se presentan con aumento de volumen que abarca desde la encía libre y adherida hasta la unión mucogingival, con superficie lisa, brillante color rojo violáceo, cianótico; son de consistencia blanda edematosa con pérdida del graneado superficial normal y fragilidad epitelial, también ulceraciones necróticas que provocan gingivorragias, que simulan aftas o herpes, son ulceraciones pequeñas, redondas y ovales de medio centímetro de diámetro. Las ulceraciones severas y la formación de abscesos que tienden a expandirse rápidamente, pueden ser el resultado de un trauma menor de la mucosa bucal. (34) (Foto 6)

El cambio que ocurre con mayor frecuencia es una hiperplasia edematosa difusa, tan severa que a veces cubre por completo los dientes, en tales casos las encías suelen sangrar espontáneamente.



(Foto 6) Ulceras aftosas debidas al tratamiento quimioterapico en un varon leucémico en recaída.

Por la infiltración de las células tumorales en la submucosa, la encía marginal crece y forma bolsas falsas, proporcionando un medio ideal para los gérmenes que causan estomatitis necrótica aguda. (Foto 7)



(Foto 7) Gingivitis generalizada de un varón L.L.A. en recaída con presencia de placa bacteriana, debida a la falta de higiene.

Los cambios gingivales son una respuesta directa a la reducción en la resistencia del huésped, relativa a la presencia de placa o irritantes locales en la boca. Hay notable mejoría después del establecimiento de un adecuado cuidado por parte del paciente y la terapia de higiene rutinaria. (34)

A medida que la enfermedad evoluciona se pueden observar en las mucosas masticatorias y de revestimiento sujetas a traumatismo, úlceras aftosas, elementos purpúricos característicos de la LLA como son petequias y equimosis así como hematomas, coágulos en el interior de la boca, especialmente en la encía. (34)

La infiltración del periodonto puede ocasionar pérdida de las piezas dentarias así como dolor aparentemente dental u óseo. Los dientes pueden tener movilidad por necrosis del ligamento periodontal.

Los infiltrados, cuando involucran vasos importantes de la mucosa yugal pueden provocar procesos trombóticos difusos y llegar a perforar, por necrosis de los tejidos, la mejilla; el olor en esos casos es fétido. (20)

El aumento de volumen de las amígdalas palatinas, así como las linguales, papilas foliadas y ganglios regionales es constante en la LLA. (9)

La infiltración de células leucémicas a lo largo de los vasos puede ocasionar la estrangulación del tejido pulpar y formación de abscesos

espontáneos a consecuencia de la infección o áreas localizadas de necrosis por licuefacción de la pulpa de dientes clínicamente y radiográficamente sanos. (20)

En los enfermos sin dientes el epitelio está conservado y el hueso se ve densamente infiltrado por células leucémicas, lo que causa su destrucción.

Aparte de la encía, otras zonas de la mucosa bucal están afectadas con la leucemia. El lugar de la afección es por lo general, un área sometida a traumatismo, como la mucosa de la línea de oclusión del paladar. Se presenta como una úlcera o absceso que se difunde con rapidez. La candidiasis es habitual en niños con leucemia, que son especialmente susceptibles a esta infección fúngica a causa de : debilitamiento físico general, inmunosupresión, antibioticoterapia prolongada, quimioterapia y mala higiene bucal. Por la frecuente asociación con candidiasis se ven a menudo pseudomembranas blancas, halitosis, lengua saburral y xerostomía.(10) (Foto 8)



(Foto 8) Niña leucémica en etapa de mantenimiento con presencia de candidiasis en la parte media del dorso de la lengua.

Las manifestaciones que se observan ocasionalmente son la parálisis de los nervios craneanos, parestesias de labios y mentón, odontalgia, dolor mandibular, dientes con movilidad y dientes extruídos.

Las lesiones esqueléticas producidas por la infiltración leucémica de los huesos son frecuentes en la leucemia. el hallazgo más frecuente es una osteoporosis generalizada, las lesiones osteolíticas resultantes de áreas focales de hemorragias y necrosis y que llevan a pérdida de hueso trabecular también son frecuentes.

Se evidencian lesiones esqueléticas en radiografías dentales hasta en un 63% de los niños con leucemia aguda. Las manifestaciones en los maxilares

incluyen pérdida generalizada del trabeculado, destrucción de las criptas de los dientes en formación, pérdida de la lámina dura, ensanchamiento de los espacios periodontales y desplazamiento de los dientes y gérmenes dentarios. (20)

Ninguno de los cambios bucales son signos patognomónicos de leucemia; todos ellos pueden estar asociados con otros procesos patológicos locales o sistémicos. En consecuencia, no puede darse el diagnóstico de leucemia solamente por los hallazgos bucales.

Esos cambios, sin embargo, deben alertar al clínico por la posibilidad de que exista un proceso maligno como causa. (20)

TRATAMIENTO

Las características iniciales del enfermo permiten predecir con cierta seguridad la respuesta terapéutica y las posibilidades de supervivencia prolongada o curación.

El tratamiento se puede dividir en:

1.- Medidas de sostén: transfusiones para la anemia, concentrados plaquetarios para trombocitopenia con hemorragia, antibióticos para las infecciones asociadas y analgésicos contra el dolor.

2.- Medidas específicas: quimioterapia fundamentalmente. (15, 36)

El tratamiento de radio y quimioterapia tiene tres objetivos importantes:

- Lograr el mayor número posible de remisiones completas (RC).
- Conseguir que tales remisiones se prolonguen al máximo.
- Alcanzar la curación de la enfermedad.

En la LLA infantil se logra una remisión completa en más del 90% de los casos y en casi el 70% se mantiene durante más de 5 años, lo cual equivale prácticamente a la curación. (30)

El tratamiento de LLA varia según las manifestaciones clínicas de riesgo:

- a) La LLA infantil con riesgo estándar, que surge entre 1 y 10 años, cursa con menos de 20 000 leucocitos sin afección del SNC ni participación mediastínica.
- b) La LLA infantil de alto riesgo.

Los componentes básicos de la pauta terapéutica en un individuo del grupo estándar comprenden:

INDUCCION DE LA REMISION: En ésta fase se pretende destruir a la mayoría de las células leucémicas y recuperar la hematopoyésis normal y el bienestar del paciente. Para ello se utilizan fármacos como: vincristina, prednisona, asparginasa.

Con la asociación de vincristina y prednisona se logra hasta un 85-90% de RC, porcentaje que se puede superar si se añade asparginasa en el

tratamiento; los niños que obtienen la RC durante los primeros días del tratamiento tienen mayores posibilidades de alcanzar la curación. La dosis debe procurarse sea la máxima permitida.

CONSOLIDACION: El objetivo es destruir las células residuales que han sobrevivido la etapa previa; se pueden utilizar medicamentos que afecten la síntesis de ADN e idealmente puedan destruir células en reposo.

TRATAMIENTO PREVENTIVO: Es fundamental iniciar una terapéutica profiláctica del SNC para evitar las recidivas de este tipo.

Se administran fármacos por vía intracraneal (metotrexate, arabinósidos de citosina y corticosteroides) para destruir células que se hayan alojado en este sitio. También se recurre a radioterapia craneal. De no llevarse a cabo esta fase más del 50% de los enfermos recae en el SNC.

QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO: El objetivo es destruir los últimos vestigios de leucemia residual utilizando medicamentos que interfieren en la síntesis de ADN (mercaptocurina y metotrexate) y producen mielosupresión.

Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos a tres años; además puede usarse otro tipo de quimioterapia intermitente como administración de vincristina y prednisona. (29)

Después de completarse el tratamiento un 25% de los niños con LLA recidivan. La recidiva suele presentarse durante los cuatro primeros años que siguen a la supresión de la quimioterapia e inciden muy especialmente durante el primer año. El 80% de las recidiva son en médula osea. Es difícil por el momento que la recidiva medular sea compatible con la definitiva curación. (30)

MANEJO ODONTOLÓGICO

Antes de iniciar cualquier tratamiento en un niño leucémico debe consultarse al hematólogo u oncólogo o al médico de cabecera del niño. Los procedimientos propuestos para el tratamiento del niño deben ser discutidos con el hematólogo para determinar si son apropiados.

En un niño cuya primera remisión aún no se haya obtenido o uno que tenga recidiva, deben postergarse todos los procedimientos odontológicos.(20)

La infección es la causa principal de deceso en aproximadamente 80% de los niños con leucemia.

La hemorragia constituye la segunda causa de muerte, por ello, el objeto principal para el tratamiento odontológico en un niño con leucemia debe ser la prevención, el control y la erradicación de inflamación, hemorragias e infección bucal. Es esencial que las fuentes potenciales de infección sistémica situadas en la cavidad bucal sean controladas o erradicadas toda vez que sean reconocidas (por ejemplo: extracción inmediata de dientes temporales cariados con compromiso pulpar).

Los procedimientos rutinarios preventivos, restauradores y quirúrgicos usualmente pueden hacerse en pacientes en remisión completa aunque sometidos a quimioterapia.

Antes de la sesión, con preferencia el mismo día, se obtendrá un recuento sanguíneo completo y el recuento de plaquetas para confirmar que el paciente no está en riesgo desmedido de hemorragia o infección.

Un paciente que haya estado en remisión completa durante por lo menos tres años y ya no requiera quimioterapia puede ser tratado de manera esencialmente normal sin ser necesario un estudio sanguíneo antes de la consulta.

El tratamiento pulpar en dientes temporales está contraindicado en todos los pacientes con historia de leucemia. El tratamiento endodóntico de dientes permanentes no se recomienda para pacientes con leucemia que puedan tener una supresión crónica intermitente de granulocitos. Aún con la técnica más perfecta, puede quedar una zona de tejido inflamatorio crónico en la región periapical de las piezas con tratamiento de conductos.

Una zona de inflamación crónica de baja actividad usualmente es bien tolerada en un paciente normal, pero en un paciente inmunosuprimido,

neutropénico, la misma zona puede actuar como foco infeccioso con secuelas devastadoras. La decisión de realizar un tratamiento de conductos en un paciente que estuvo en remisión completa prolongada y que no tiene en la actualidad tratamiento quimioterápico debe ser tomada por el odontólogo.
(Foto 9)



(Foto 9) Paciente femenino con LLA en etapa de mantenimiento con caries de tercer grado en dientes anterosuperiores y molares inferiores que requiere extracciones múltiples ya que la terapia pulpar está contraindicada.

No pocas veces se observan manifestaciones bucales iniciales de infección y hemorragia en asociación con un periodonto enfermo.

En los pacientes leucémicos granulocitopénicos o tratados con corticosteroides, el grado verdadero de inflamación o infección periodontal puede resultar enmascarado, porque los signos terminales de la inflamación pueden no ser evidentes.

Hay mucha mayor propensión a la hemorragia gingival cuando el periodonto está enfermo. Cuando la higiene bucal es mala y se hallan irritantes locales, pueden observarse hemorragias espontáneas en el surco gingival si el paciente esta trombocitopénico.

Con higiene bucal correcta, tejidos periodontales enfermos y la presencia de irritantes locales, puede observarse hemorragia del surco gingival cuando el recuento de plaquetas está entre 20 000 y 50 000/mm³. Esas hemorragias se notan usualmente sólo después de la manipulación de los tejidos, como durante el cepillado dental, si hay menos de 20 000 plaquetas/mm³, todos los tejidos mucosos orales pueden mostrar evidencias clínicas de hemorragias espontáneas (por ejemplo petequias, equimosis o hemorragias francas).

| *IMPORTANCIA CLINICA DEL RECUENTO PLAQUETARIO* | |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RECUENTO(células/ mm³) | SIGNIFICADO |
| 200.000-400.000 | Normal |
| 50.000-100.000 | Tiempo de sangría prolongado pero el paciente podrá tolerar la mayor parte de los procedimientos de rutina. |
| 20.000-50.000 | Moderado riesgo de hemorragia; diferir intervenciones quirúrgicas facultativas. |
| >20.000 | Importante riesgo de hemorragia; diferir intervenciones odontológicas facultativas. |

La indicación para transfusión de plaquetas es hemorragia. No use transfusión de plaquetas profilácticamente a menos que el paciente esté en sepsis o se haya planificado una intervención quirúrgica. Si el recuento es menor de 20.000 a 30.000 células/ mm³, es probable que se deba dar al paciente profilácticamente plaquetas antes de intervenciones odontológicas. El uso indiscriminado de plaquetas puede llevar a la formación de anticuerpos antitrombocitos.

Cuadro 7: * Mc Donald, Ralph. *Odontología pediátrica y del adolescente*. Edit. Médica panamericana. 5 a. edición. 1993.

Un nivel de trombocitos de 100 000/mm³ es adecuado para la mayor parte de las intervenciones odontológicas. Los tratamientos preventivos y restauradores de rutina, incluyendo las inyecciones anestésicas no bloqueantes, pueden considerarse cuando haya por lo menos 50 000 trombocitos/ mm³.

No debe hacerse ningún tratamiento odontológico con cifras menores de 20.000/mm³ en esas circunstancias sin previa transfusión profiláctica de plaquetas.(Foto 10)



(Foto10) Presencia de restos radiculares en un varon leucémico con exacerbación y recuento plaquetario deficiente.

La buena higiene bucal debe ser mantenida mientras el recuento de trombocitos se halle en ese nivel, pero puede ser necesario interrumpir el uso del cepillo dental y sustituirlo con gasas humedecidas complementadas con frecuentes enjuagues con agua y sal.

Un paciente con recuento absoluto de granulocitos (RAG) bajo puede requerir profilaxis con antibióticos de amplio espectro antes de ciertos procedimientos odontológicos. El médico del paciente debe ser consultado sobre la droga y dosis apropiadas.

| *IMPORTANCIA CLINICA DEL RECUENTO LEUCOCITICO | |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>RGA</i> | <i>SIGNIFICADO</i> |
| <i>> 1.500</i> | <i>Normal</i> |
| <i>500-1.000</i> | <i>Paciente en riesgo moderado de infección; diferir las intervenciones electivas que podrían provocar una bacteriemia temporaria significativa.</i> |
| <i>200-500.</i> | <i>Si tiene fiebre, el paciente debe ser hospitalizado administrándole antibióticos de amplio espectro; riesgo moderado de sepsis; diferir cualquier intervención odontológica electiva</i> |
| <i>>200.</i> | <i>Riesgo de septicemia significativo</i> |

**Todos los números se refieren al recuento granulocítico absoluto.*

Cuadro 8: *Mc Donald, Ralph. *Odontología pediátrica y del adolescente*. Edit. Medica panamericana. 5a. edición. 1993.

Se recomienda el uso de un cepillo dental de nylon suave para la eliminación de la placa, aunque el paciente sea trombocitopénico.

Mientras la encía se mantenga en estado saludable y su manipulación por el cepillado no induzca hemorragias importantes, no será apropiado interrumpir el empleo del cepillo dental solo por causa de la disminución de las plaquetas.

La practicidad del empleo del hilo dental debe establecerse sobre una base individual.

Es importante que los irritantes locales significativos sean eliminados. El raspado y el curetaje subgingival no necesariamente serán procedimientos de elección en todos los pacientes, esto es válido especialmente si el curso clínico anticipado puede poner al paciente en alto riesgo de hemorragia o de infección. Los pacientes con gingivitis leucémica clásica experimentan distintos

grados de molestia. El uso de buches suaves con agua salada varias veces por día ayuda a aliviar los síntomas.

Las lesiones erosivas o ulcerativas son frecuentes en los niños con leucemia. Esas lesiones se asocian a menudo con el uso de ciertos agentes quimioterápicos, especialmente metotrexate.

Las lesiones pueden ser indicadores tempranos de toxicidad de la droga. Reduciendo la dosis o interrumpiendo su administración, estas lesiones por lo común desaparecen en pocos días. El tratamiento se dirige al alivio de las molestias.

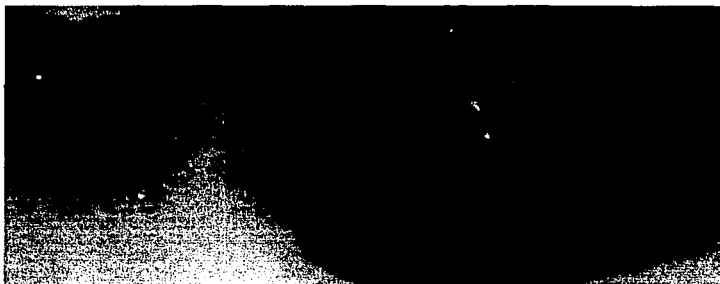
En un paciente granulocitopénico, los traumatismos pueden dar como resultado lesiones ulcerosas especialmente a lo largo del borde lateral de la lengua y la mucosa vestibular. El curso clínico de éstas ulceraciones por lo general es benigno, aunque el tiempo necesario para la curación puede ser prolongado. Los tópicos para el alivio del dolor pueden ser el único tratamiento indicado.

Con poca frecuencia, lesiones profundas podrán sangrar como resultado de traumatismos. Las medidas locales, como la aplicación tópica de trombina bovina o Avitene y la aplicación de un adhesivo bucal para protección pueden ser beneficiosas.

Para un paciente físicamente debilitado o que está en recidiva, séptico y gravemente granulocitopénico, las lesiones ulcerativas necesitan una observación estrecha. Esas lesiones pueden servir como foco de infección potencialmente letal con virus, hongos o bacterias.

Por eso, en tales lesiones ulcerosas se debe obtener un cultivo con el correlativo antibiograma, iniciando o modificando de acuerdo con esto la antibioticoterapia.

El tratamiento de las úlceras bucales consiste en tener una higiene cuidadosa y extrema con enjuagues de bicarbonato y utilización de sustancias antisépticas de uso tópico que ayudarán a que la úlcera desaparezca más rápidamente. El uso de benzocaína tópica reduce el dolor causado por las úlceras permitiendo que el paciente se alimente sin malestar. (Foto 11)



(Foto 11) El tratamiento de las úlceras aftosas requiere higiene cuidadosa y extrema, así como el uso de sustancias antisépticas que ayuden a su rápida curación.

El uso tópico de nistatina puede ser particularmente útil para el tratamiento de candidiasis en niños con LLA. Las presentaciones de nistatina son: suspensión oral de nistatina, 100 000 unidades/ml; se administran 5ml que se deben mantener en la boca durante 5 minutos , repitiendo la operación cada cuatro o seis horas continuando durante 48 horas después que las lesiones desaparezcan. Helado de nistatina, 500 000 unidades cada uno, consumiendo lentamente un helado cada seis horas, ésta presentación aumenta la aceptación de éste antibiótico fungicida bucal por los pacientes pediátricos, y para los pacientes con lesiones intraorales el frío puede aliviar temporalmente las molestias.

Es imperativo que un paciente con leucemia tiene que recibir un buen programa preventivo dental donde se destaque especialmente la iniciación y el mantenimiento de un régimen de higiene bucal integral. (20)

ESTUDIOS DE DIAGNOSTICO

En muchos casos, la historia del paciente y su exploración física pueden inducir la orientación diagnóstica hacia la leucemia, pero tal diagnóstico no puede demostrarse sin ayuda de los estudios de laboratorio.

1) EXAMEN DE SANGRE:

En el 90% de los casos agudos se observa disminución de la hemoglobina, existe una notable leucocitosis con presencia de un número variable de leucocitos inmaduros, anemia y por lo general el número de plaquetas se halla disminuido.

El recuento leucocitario puede oscilar desde leucocitos normales o aumentados a otros casos donde puede haber incluso hasta un millón de leucocitos por mm³. La imagen en sangre periférica es muy variable pero generalmente se encuentra anemia normocítica, trombocitopenia y signos variables de leucocitos con presencia de elementos inmaduros ("blastos"). (8)

2) EXAMEN DE MEDULA OSEA:

El estudio de la médula osea es indispensable en todos los casos en los que se tenga sospecha de leucemia aguda ya que constituye la única forma de afirmar dicho diagnóstico. Se puede realizar en tibia, cresta iliaca o esternón según la edad del paciente.

Por definición hay leucemia cuando más del 25 % de las células en un aspirado de médula osea son blastos. (19)

Generalmente la médula osea se observa hipercelular, con presencia de 50 a 98% de blastos e importante reducción de los precursores normales de la serie roja, granulocítica y megacariocítica. El hallazgo diagnóstico más importante en el examen de la médula osea es el descubrimiento del elemento celular anómalo característico de cada tipo de leucemia. (8, 19)

3) ESTUDIOS DE GABINETE:

Es posible que en estudio radiológico el sistema oseo presente alteraciones que sugieran la posibilidad de leucemia como zonas osteolíticas de pequeño tamaño en diferentes huesos, elevaciones periósticas y bandas de radiotransparencias en las metafisis de los huesos largos.

El diagnóstico directo de la leucemia puede establecerse con cierta facilidad en los casos en los que se sigue de cerca la evolución del enfermo y se cuenta con los datos de sangre periférica, mielograma y radiografías. (36)

REVISION DE CASOS CLINICOS

Se llevó a cabo la revisión bucal de pacientes leucémicos y hemofílicos en el área de hematología de la sección de pediatría en el Hospital General de México.

De un total de 22 pacientes ,18 padecen L.L.A. y 4 hemofilia tipo A.

Las manifestaciones bucales encontradas fueron un total de 29 entre lesiones de tejidos duros,blandos,dentales,de glándulas salivales y lengua incluyendo procesos patológicos como xerostomía,inflamaciones,infecciones, caries, hemorragias, candida y halitosis.

Las manifestaciones bucales encontradas en ambas enfermedades fueron principalmente de tipo periodontal y debidas a presencia de placa bacteriana acumulada en boca debida a malos hábitos de higiene

Entre los pacientes hemofílicos,todos varones de entre 10 y15 años de edad,la presencia de placa bacteriana,gingivitis y gingivorragias se observaron en 3 pacientes siendo éstas las manifestaciones más frecuentes seguidas de la movilidad dental encontrada en 2 pacientes,inflamación de los tejidos causada por exfoliación y hemorragias pos-extracción encontradas en 1 paciente y caries de tercer grado.

El mal estado en el que se encuentra el periodonto, implica un riesgo de hemorragia para el paciente,por lo cual se les indicó la técnica de higiene adecuada, no traumática en cada caso con la finalidad de mejorar el estado periodontal del paciente disminuyendo así los riesgos de hemorragias en la encía inflamada. El tener una higiene adecuada en el paciente hemofílico ayuda a evitar la aparición de caries y enfermedad periodontal y de esta forma se evita que el paciente sea sometido a procesos operatorios que implicarian un riesgo de hemorragia.

Entre los pacientes leucémicos se revisaron 12 varones y 6 mujeres de entre 4-16 años de edad , lo que indica la mayor incidencia de la enfermedad en varones.

Las manifestaciones bucales encontradas en los pacientes leucémicos son más numerosas y debidas al estado de inmunosupresión en el que se encuentra el paciente durante el tratamiento quimioterápico.

En los 18 pacientes revisados hubo presencia de placa bacteriana por lo que 15 pacientes presentaron gingivitis, 14 presentaron caries de primer grado y solo 3 de segundo y tercer grado, 9 pacientes refirieron dolor dental durante

la evolución de la enfermedad y 8 presentaron descalcificaciones en los dientes; sólo 3 pacientes presentaron inflamación de los conductos salivales, y 9 presentaron xerostomía.

Las ulceraciones aftosas estuvieron presentes en 6 pacientes y la presencia de candidiasis. Se observó en 2 pacientes en recaída y que estaban recibiendo quimioterapia, sólo 3 pacientes refirieron infecciones bucales durante la evolución de la enfermedad, 2 presentaron abscesos dentales en el momento de la revisión y en 3 más se observó aumento de amígdalas palatinas.

En cuanto a las manifestaciones en la encía, 5 pacientes presentaron palidez y 4 cambios de consistencia en la encía; 3 pacientes presentaron petequias.

La lengua saburral y erosión de la lengua se observó en un paciente solamente y la halitosis fué una manifestación más frecuente ya que se encontró en 8 pacientes .

Otras alteraciones presentes fueron la malposición dental encontrada en 5 niños, la erupción retardada en 3 y 1 de los niños presentó dientes supernumerarios

No se encontró relación entre sexo, edad y tipo de las manifestaciones bucales observadas.

CONCLUSIONES.

Para el manejo odontológico del niño leucémico y hemofílico es necesaria una terapéutica hematológica sistémica y local, por lo que el cirujano dentista deberá trabajar conjuntamente con el hematólogo en beneficio del paciente, enfocando el tratamiento a la prevención de lesiones bucales que comprometan su estado sistémico.

La finalidad de la prevención es concientizar al paciente acerca de la importancia de un adecuado cuidado bucal y darle confianza para realizar los procedimientos de higiene evitando con esto los problemas hemorrágicos debidos a la gingivitis provocada por la acumulación de placa dentobacteriana. Se deberá establecer un programa preventivo adecuado que incluye un cuidado eficaz en el hogar, restricción en dieta de carbohidratos refinados, ingestión de cantidades adecuadas de fluoruro y exámenes dentales periódicos.

El mayor interés del odontólogo deberá ser el conocimiento de las manifestaciones bucales, el estado físico y el tratamiento sistémico al que esta sometido el paciente a través de la historia clínica para poder disminuir los problemas bucales y realizar los procedimientos más adecuados y menos costosos.

La terapéutica local carece de utilidad en el manejo del paciente infantil con hemofilia sujeto a exodoncia, cirugía bucal o cualquier otra maniobra similar, hasta que no es complementada con la terapia de reemplazo manejada por el hematólogo.

En boca las primeras manifestaciones son hemorragias leves pero prolongadas por la erupción dental, por tal motivo el odontólogo debe estar capacitado para diagnosticar a un paciente con hemofilia y tener las precauciones necesarias para evitar traumatismos que traigan como consecuencia una lesión hemorrágica.

En la LLA se encuentran manifestaciones bucales frecuentes por lo tanto la boca es la primera localización de la enfermedad, en ocasiones el odontólogo es el primer profesional consultado por las alteraciones bucales que el paciente presenta; el profesional debe estar capacitado para establecer un diagnóstico temprano para que el paciente reciba el tratamiento sistémico adecuado.

Ninguno de los cambios bucales son signos patognomónicos de leucemia; todos ellos pueden estar asociados con otros procesos patológicos locales o sistémicos, en consecuencia no puede darse el diagnóstico de leucemia, por los

hallazgos bucales, esos cambios sin embargo, deben de alertar al clínico por la posibilidad de que exista un proceso maligno como causa.

En el tratamiento odontológico del niño leucémico se deben evitar todos aquellos procedimientos que puedan traer como consecuencia procesos infecciosos que puedan alterar su estado sistémico.

Es muy conveniente e importante que el cirujano dentista conozca estos padecimientos y sus manifestaciones bucales, así como el esquema de tratamiento para evitar poner en peligro la vida del paciente.

GLOSARIO:

1. **ANGIOGENESIS:** Formación de nuevos vasos sanguíneos.
2. **ARTRALGIA:** Dolor articular.
3. **ASTENIA:** Falta o pérdida de fuerza y energía; debilidad.
4. **DIATESIS HEMORRAGICA:** Predisposición a la hemostasia anormal.
5. **DISYUNCION:** Separación de cromosomas bivalentes en la primera anafase de la meiosis.
6. **EPINEFRINA:** Hormona secretada por la médula suprarrenal; es liberada también como respuesta a la hipoglucemia. Es un potente estimulador del sistema nervioso parasimpático y potente vasopresor que aumenta la presión arterial, estimula el músculo cardíaco, apresura la frecuencia del corazón y aumenta el gasto cardíaco.
7. **EPISTAXIS:** Salida de sangre por las fosas nasales. Hemorragia por la nariz.
8. **ESPONDILITIS ANQUILOSANTE:** Forma de artritis reumatoide que afecta a la columna vertebral. Afecta preferentemente a varones jóvenes y produce dolor y rigidez como resultado de la inflamación de las articulaciones sacroiliacas.
9. **FENOTIPO:** Toda la constitución física, bioquímica y fisiológica de un individuo.
10. **GENOTIPO:** Toda la constitución genética de un sujeto.
11. **HEMOGLOBINA:** Pigmento transportados de oxígeno de los eritrocitos, que se forma a partir de los eritrocitos en desarrollo de la médula osea.
12. **MIELOGRAMA:** Radiograma de la médula espinal. Representación gráfica de la cuenta diferencial de células que se encuentra en una preparación teñida de médula osea.
13. **POLICITEMIA:** Aumento de la masa eritrocítica total de la sangre.
14. **RETROVIRUS:** Grupo extenso de virus RNA que incluye leucovirus y lentivirus; así llamados debido a que poseen transcriptasa inversa.
15. **SEPTICEMIA:** Enfermedad general acompañada de presencia y persistencia de microorganismos patógenos o de sus toxinas en la sangre; envenenamiento sanguíneo.
16. **TROMBO:** Agregación de factores sanguíneos, primordialmente plaquetas y fibrina con atrapamiento de elementos celulares que produce a menudo obstrucción vascular en el punto de formación .

* *Diccionario enciclopédico ilustrado de medicina Dorland.* Edit. Interamericana, Mc Graw Hills. 27 edición. vol. I y II.

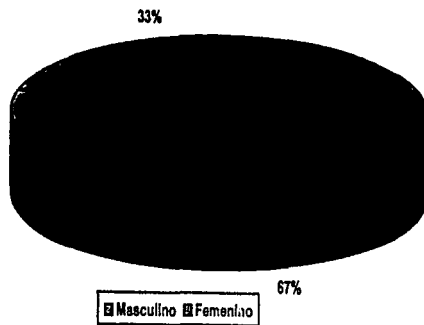
BIBLIOGRAFIA:

1. Amiel, Jean Louis. *Manual de oncología*. Edit. Toray- Masson. 1a. edición. 1978. p.p. 228-233.
2. Baer, Paul N. *Enfermedad periodontal en niños y adolescentes*. Edit. Mundi. 1a. edición. 1990. p.p. 238.
3. Begemann, Herbert. *Hematología clínica*. Edit. Científico Médica. 1a. edición. 1974. p.p. 693-701.
4. Behrman, Richard E. *Tratado de pediatría*. Edit. McGraw Hill. 2a. edición. vol. II. 1992. p.p. 1540-1546, 1565-1575.
5. Bruce, E. Evans. Mulkey, Tomas. Powell, David. *Dental care in hemophilia*. Hemophilia center Mt. Sinai, School of medicine. Nueva York. p.p. 2-16.
6. Carranza, Fermín A. *Periodoncia*. Edit. Mundi. 1a. edición. 1991. p.p. 364.
7. Casper, Carol. Shelby Dietrich. *Su niño y la hemofilia*. Manual del hospital ortopédico de Los Angeles. p.p. 1-17.
8. Dameshek, William. *La leucemia*. Edit. Científico médica. 1a. edición. 1966. p.p. 15-35, 243-271.
9. Díaz, Julio - Villapol, Luis Oscar. *Enfermedades de la boca*. Edit. Mundi. 1a. edición. Tomo III. 1976. p.p. 2515-2520, 232-2535.
10. Glickman, Irving. *Periodontología clínica*. Edit. Interamericana. 1a. edición. 1972. p.p. 385,386-389.
11. Göran, Koch. *Pedodontics, a clinical approach*. Edit. Munksgaard. 1a. edición. 1991. p.p. 339, 340, 342, 343.
12. Holland, James F. *Leucemia y linfoma*. Edit. Científico médica. 1a. edición. 1973. p.p. 5-39.
13. Hocking, William G. *Manual de hematología clínica*. Edit. Limusa. 1a. edición. 1987. p.p. 179-183.
14. Kinirans, N.J. etal. *Dental caries experience of children in remission from acute lymphoblastic leukaemia in relation to the duration of treatment and the period of time in remission*. Vol. 5 no. 3. sept. 1995. p.p. 169-172.

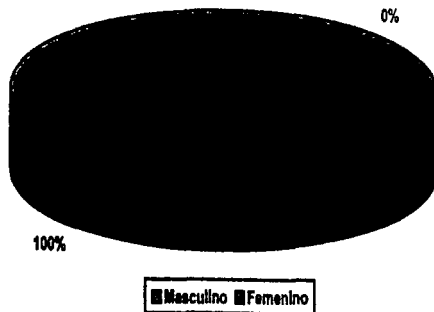
15. Leavell, Byrds. *Hematología clínica*. Edit. latinoamericana. 4a. edición. 1976. p.p. 378-384
16. Malcom, A. Lynch. Etal. *Manual práctico de medicina bucal*. Edit. Interamericana. 4a. Edición. 1990. Tomo I. p.p. 39-71.
17. Mann; John M. *Oral bleeding due traumatic occlusion in an infant with severe hemophilia*. Journal of dentistry for children. Vol 48. no. 4. jul-agost. 1981. p.p. 289-291.
18. Martínez Murillo, Carlos. *Manual de hemostasia y trombosis*. Edit. Prado. 1a. edición. 1996. p.p. 5-7, 15-17,25.
19. Merenstein, Generald B. *Manual de pediatría*. Edit. El manual moderno. 3a. edición 1994. p.p. 702-705, 558-563.
20. McDonald, Ralph. *Odontología pediátrica y del adolescente*. Edit. Panamericana. 5a. edición. 1993. p.p. 590-592.
21. Mckenzie, Shirlyn B. *Hematología clínica*. Edit. El manual moderno. 1a. edición. 1991. p.p. 314- 321.
22. Mc Williams. *A longitudinal study of effects on the oral mucosa of treatment for acute children leukaemia*. International Journal of pediatric dentistry. Vol. 2 no. 2. Agosto. 1992. p.p. 39-73.
23. Nowak, Arthur J. *Odontología para el paciente impedido*. Edit. Mundi. 1a. Edición. Buenos Aires. p.p. 205-226.
24. Ojeda , León Sergio. Etal. *Manejo estomatológico del paciente hemofílico*. Práctica Odontológica. Vol. 15 no. 10. oct. 1994. p.p. 9-11.
25. Oski, Frank A. *Current problems in pediatric hematology*. Edit. Grune & Stratton. 1a. edición. 1975. p.p. 1- 28, 63-72, 73-141.
26. O'sullivan, Elizabeth. *Changes in the oral health of children during the treatment for acute lymphoblastic leukemia*. International Journal of pediatric dentistry. vol. 4. no. 1. Marzo 1994. p.p. 31-34.
27. Pinkham, J.R. *Odontología pediátrica*. Edit. Interamericana. 1a. edición. 1991. p.p. 63, 65 y 67.
28. Robins, Stanley L. *Patología estructural y funcional*. Edit. Latinoamericana. 3a. edición. 1987. p.p. 670-678.

29. Ruiz, G. J. Arguelles. *Fundamentos de Hematología*. Edit. Panamericana. 1a. edición. 1994. p.p. 137- 150.
30. Sabrafen, Sans. *Hematología clínica*. Edit. Ediciones Doyma. 2a. edición. 1988. p.p. 390-395, 598-604.
31. Sarasti, H. *Mecanismos hemostáticos*. Edit. Tribuna Médica. 1974. p.p. 980.
32. Shubich, Isaías. *Leucemia aguda, manifestaciones orales y tratamiento*. Práctica odontológica. Vol. 11. no. 9. 1990. p.p. 21-27.
33. Silver, Henry. *Manual de pediatría*. Edit. El manual moderno. 1a. edición. 1988. p.p. 61-63, 391- 395, 552 y 553.
34. Stinnett, Elizabeth Ann. Etal. *The detection of oral candida in pediatric leukaemia patients*. Pediatric dentistry. vol. 1. no. 4. jul.-agost. 1992. p.p. 236-239.
35. Ulla Pajari. *Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukaemia is related to the therapy used*. Journal of dentistry. vol 62. no. 5. Sep.-oct. 1995 p.p. 349-358.
36. Valenzuela, Rogelio H. *Manual de pediatría*. Edit. Interamericana. 1a. edición. 1993. p.p. 609- 614, 618- 620, 626- 632.
37. Velázquez, Tomás. *Anatomía patológica dental y bucal*. Edit. Ediciones científicas. 1a. edición. 1981. p.p. 336, 337.
38. Villaseñor, José B. *Hematología clínica*. Edit. librería de medicina. 4a. edición. 1973. p.p. 358.
39. Weyman, Joan. *Odontología para niños impedidos*. Edit. Mundi. 1a. edición. Buenos Aires. 1970. p.p. 117-123.
40. Wintrobe, Maxwell M. *Hematología clínica*. Edit. Interamericana. 3a. edición. 1969. p.p. 706-717, 742- 751.
41. Woodliff, H.J. *Hematología clínica*. Edit. El manual moderno. 1a. edición.. 1981. p.p. 133- 141.

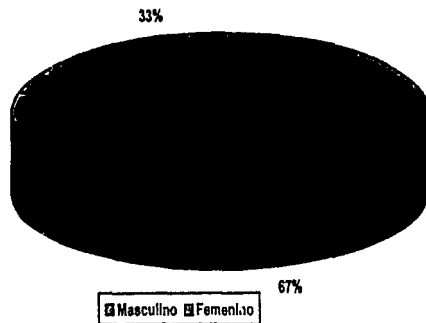
Frecuencia de sexo por enfermedad. Leucemia



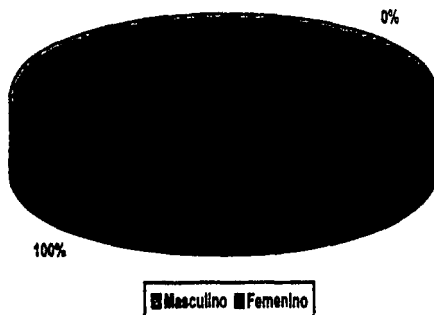
Hemofilia



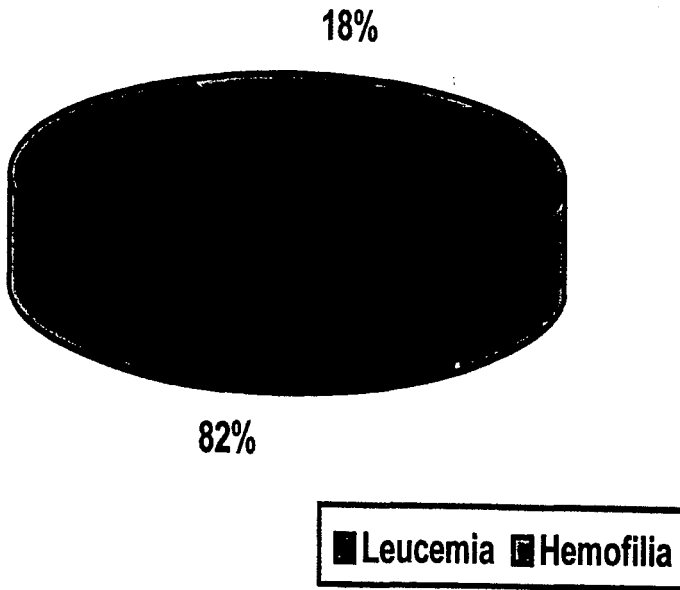
Frecuencia de sexo por enfermedad. Leucemia



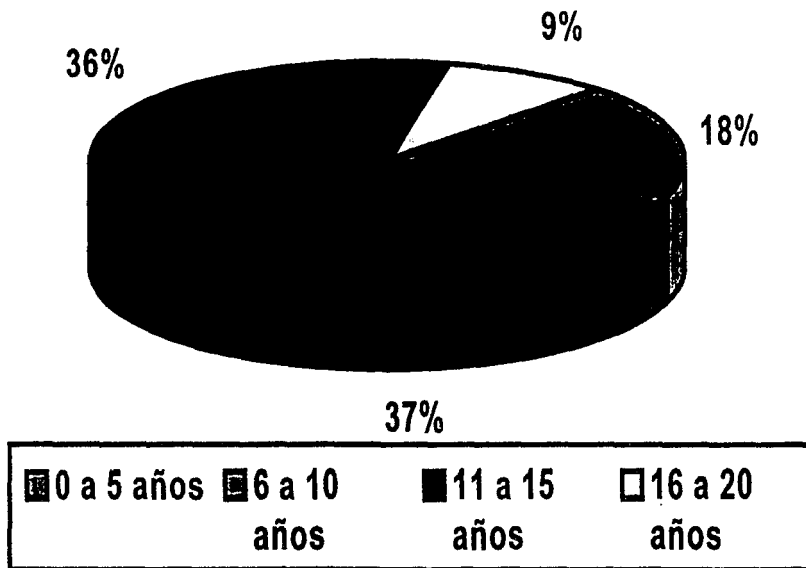
Hemofilia



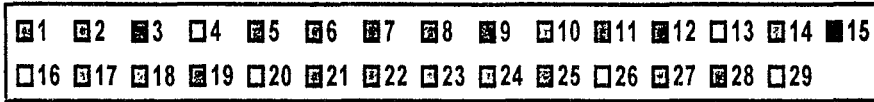
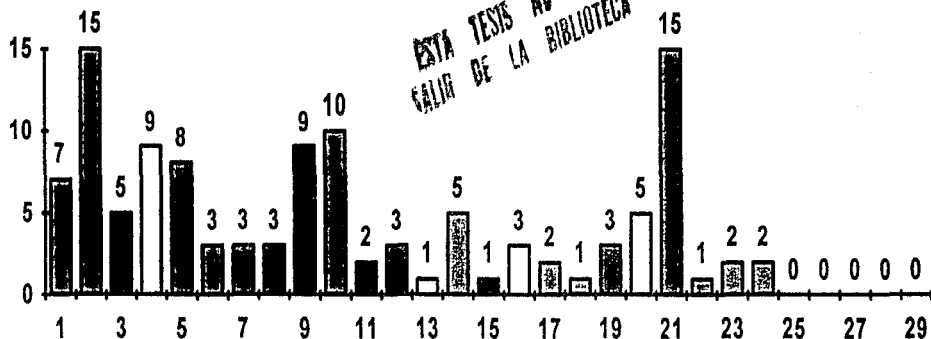
Frecuencia de enfermedad sistémica



Frecuencia por edad.

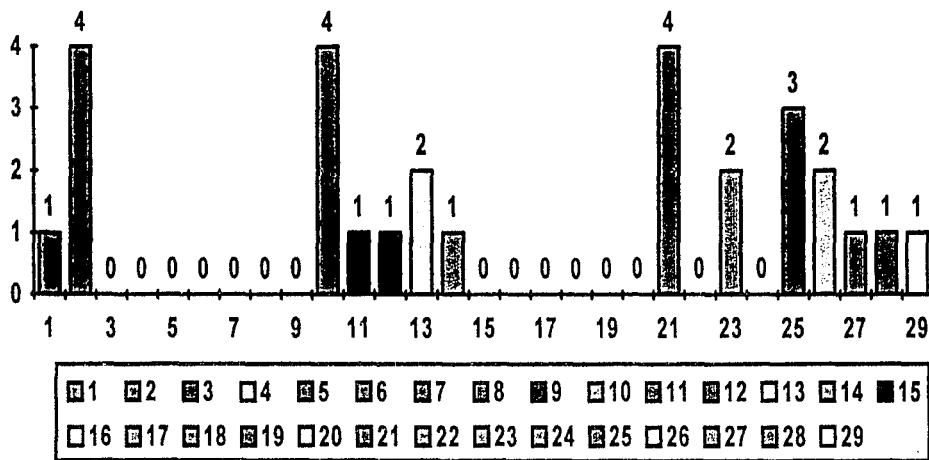


Patologías que presentaron en su revisión los niños con leucemia.



- | | | |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Descalcificación | 2. Gingivitis | 3. Palidez de la encía |
| 4. Xerostomía | 5. Halitosis | 6. Infl. de los conductos salivales |
| 7. Petequias | 8. Infecciones bucales | 9. Dolor dental |
| 10. Caries clase I | 11. Caries clase II | 12. Caries clase III |
| 13. Hemorragias | 14. Ulceras en mucosas | 15. Lengua saburral |
| 16. Aumento de vol. de la encía | 17. Abscesos | 18. Dientes supernumerarios |
| 19. Erupción retardada | 20. Malposición dental | 21. Placa bacteriana |
| 22. Cambio de color en la encía | 23. Cambio de consistencia de encías | 24. Candida |
| 25. Gingivorragias | 26. Movilidad dental | 27. Inflamación por exfoliación |
| 28. Hemorragias por extracciones | 29. Erosión de la lengua | |

Patologías que presentaron en su revisión los niños con hemofilia.



1. Descalcificación

4. Xerostomia

7. Petequias

10. Caries clase I

13. Hemorragias

16. Aumento de vol. de la encía

19. Erupción retardada

22. Cambio de color en la encía

25. Gingivorragias

28. Hemorragias por extracciones

2. Gingivitis

5. Halitosis

8. Infecciones bucales

11. Caries clase II

14. Ulceras en mucosas

17. Abscesos

20. Malposición dental

23. Cambio de consistencia de encías

26. Movilidad dental

29. Erosión de la lengua

3. Palidez de la encía

6. Infi. de los conductos salivales

9. Dolor dental

12. Caries clase III

15. Lengua saburral

18. Dientes supernumerarios

21. Placa bacteriana

24. Candida

27. Inflamación por exfoliación