

10
Lej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

LEUCEMIAS

T E S I S I N A

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A :
ALEJANDRO ARZATE PUERTAS

lbb
[Signature]

C.D. M.O. BEATRIZ ALDAPE B.



MEXICO, D. F.

[Handwritten]
1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INTRODUCCION	1
DESARROLLO DE LA HEMATOPOYESIS	
1.Eritropoyésis	2
2.Tejido hematopoyético	3
3.Derivación de células sanguíneas	5
4. 1. Compartimento pluripotencial	6
4. 2. Compartimento multipotencial	6
5.Compartimento bipotencial	7
6.Compartimento unipotencial	7
7.Compartimento terminal	7
INTERPRETACION DE LA CITOMETRIA HEMATICA, INDICES Y PARAMETROS	
1.Serie roja	8
2.Serie blanca	9
3.Serie trombocítica	10
HISTORIA, ETIOLOGIA Y CLASIFICACION DE LEUCEMIA	
1 Etiología	10
2.Historia	12
3.Clasificación de leucemias	13
LEUCEMIAS AGUDAS	
1 Definición	16
2.Etiología	17
3 Patogenia	17
4 Características clínicas	18
5.Datos de laboratorio	19
6.Diagnóstico	22

7 Tratamiento	23
8.Pronóstico.	30
LEUCEMIAS CRONICAS	
1.Definición	31
2.Etiología	32
3.Características clínicas	32
4.Datos de laboratorio	33
5.Diagnóstico	34
6.Tratamiento	35
7.Pronóstico	37
LEUCEMIA EN RELACION CON LA ODONTOLOGIA	
1.Datos bucales (revisión de literatura)	41
2.Datos radiográficos	44
3.Manifestaciones bucales	45
4.Lesiones esqueléticas	49
TRATAMIENTO ODONTOLOGICO EN PACIENTES DE LEUCEMIA	
1.Importancia del diagnóstico	50
2.Tratamiento dental inicial en el diagnóstico	51
3 Tratamiento sistémico	52
4.Tratamiento de sostén	53
CONCLUSIONES	
GLOSARIO	56
BIBLIOGRAFIA	63

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por haber entendido mi vida, y yo comprendido la suya; por que hoy supe que siempre ha estado encima de mi vida. Resguardo de paz y fortaleza...

A MIS PADRES

Ma. Del Pilar Puertas Méndez.

José L. Arzate Becerril.

Por darme un soplo de vida; y el aliento por el triunfo, son mis grandes orgullos, mi estandarte en la lucha diaria, esto es por los dos. por ustedes soy, y existo, gracias...

A MIS HERMANOS

P. Diana Arzate Puertas

J. Carlos Arzate Puertas

Dalia C. Arzate Puertas

Gracias por el apoyo incondicional, por la vida que hemos compartido juntos, por que son factores decisivos en mi vida, por que han estado siempre de mi parte...

A MI SOBRINA

Valeria Monserrat

Mi amor, eres el fruto de una bella historia, crece y sé feliz...Reyna Flores disfruta de la vida y compártela con tus más grandes tesoros, tu familia ..

A TI

Ana Rosa Huerta López.

Compañera eterna de mi vida, incansable aprendiz, está meta culmina ahora y la comparto contigo, pues por ti es que el esfuerzo se transformaba en placer de vivir y aprender.

Fue junto a ti que crecí y soñé con esto que hoy obtengo.

Un triunfo más que hoy compartimos juntos, Gracias por creer en mi y en lo que hago. "AMOR"

A MIS GRANDES AMIGOS

NORMA ANGELICA LÓPEZ TREJO

Tu apoyo en momentos difíciles, nuestro aprender de la vida, triunfos y fracasos juntos y hoy estamos mejor que nunca. Por siempre juntos a.k..

VÍCTOR HURTADO MORENO

porque la gente como tu no siempre llega y nosotros nos hemos encontrado en el camino, Tantos momentos que hemos compartido de felicidad y lo que falta. Nancy felicidades.

JORGE ADRIAN MONTIEL GONZALEZ

Por que la amistad no se pregona se demuestra y se disfruta como la hemos gozado hasta hoy Aracely y Jorge mucha suerte y felicidad

XOCHITL BADILLO AVILA

Por creer en mí, por permitirme estar cerca de ti. por tu apoyo, y porque eres una persona muy especial en mi vida. Adelante siempre Ma elena gracias por el apoyo y tu amistad...

ELIZABETH ALCANTARA SEPTIMO

Por tu amistad incondicional, por tu forma especial de ver y entender la vida; por tu valor de mujer para enfrentarlo todo, te deseo lo mejor por siempre, no me defraudes..

ALBERTO GONZALEZ AGUILAR

Amigo confiable, tu sencillez y tu forma de vivir te llevarán al éxito, tu apoyo en momentos de premura, tu paciencia, gracias...

A MIS PROFESORES

C D DAGOBERTO ASTUDILLO

Maestro por gente como usted es que se le tiene amor a la UNAM y al ser humano, le agradezco el permitirme contar con usted más que como un profesor como un amigo y por las palabras de confianza y apoyo que en algún momento difícil me expreso..

C D HECTOR ORTEGA HERRERA

Por ser una persona justa y humana. por compartir conmigo sus conocimientos y sus experiencias, por que usted sabe que su vida y consejos encausaron mi espíritu rebelde al sendero de la verdad. .

C:D LAURA GARCIA OÑATE

Por que hoy entiendo y agradezco cada una de las palabras y consejos que en su momento no comprendí, por que realmente le admiro su carácter y templanza en su vivir diario...

C:D BEATRIZ ALDAPE BARRIOS

Toda la energía que despide en sus formas características de conducirse, su filosofía de las cosas y métodos, por que gente como usted se le admira y se le respeta..

A ALEJANDRO ARZATE PUERTAS

por que quien si no tu, quien ha estado en cada pequeño evento de mi vida, por tu espíritu rebelde, tu mente indómita, por saber elegir lo que quieres y necesitas en el peligroso acto que es vivir; no te desanimes tarde o temprano triunfarás pues tus esfuerzos han dejado huella por la eternidad. Mi agradecimiento eterno e incondicional...

INTRODUCCION

A pesar de la abundante investigación, las causas de la leucemia, permanecen aún en el misterio. Se han propuesto la intervención posible de cuatro factores en la etiología.

- a) Susceptibilidad genética
- b) Mutación somática
- c) Infección viral
- d) Disfunción inmunológica.

En lo referente a las sustancias químicas, hay datos **convincientes de que la exposición al benceno y a diversos quimioterápicos, anticancerosos, incluyendo sustancias alquilantes y otros citotóxicos, tienen relación con estas alteraciones.**



En el ser humano, la radiación iónica es la causa más documentada de leucemia, la razón para afirmar esto, son los estudios a largo plazo en los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki, en la segunda guerra mundial de 1942.

Las manifestaciones bucales que con mayor frecuencia se presentan son, linfadenopatía regional, petequias y equimosis de la membrana mucosa, hemorragia gingival, hipertrofia gingival, palidez, mucositis y ulceraciones no específicas

En 1845, John Bennet, en Edimburgo y Rudolf Virchow, en Berlín, publicaron en forma independiente sus observaciones en pacientes leucémicos. A ellos se acredita generalmente la definición de leucemia y el reconocimiento de su importancia como entidad patológica discreta.



Bennet y Virchow describieron en sus observaciones síntomas de debilidad creciente, hinchazón del abdomen y epistaxis graves. Realizando una larga investigación en

cadáveres, realizaban autopsias en estos pacientes observando dos hallazgos significativos y destacados, un bazo atrofico (crecido) y un aspecto peculiar en la consistencia y color de la sangre



Bennet pensó que la sangre tenía el aspecto de haberse mezclado con pus. Virchow prefirió el termino "sangre blanca" a fin de describir el color blanquecino pálido extraordinario de la sangre, para evitar la insinuación de que los cambios sanguíneos se relacionaban con procesos inflamatorios. Dos años más tarde, en 1847 el termino "sangre blanca" se tradujo al latín "*LEUCEMIA*".

A medida que se estudiaban más enfermos con leucemia, Virchow reconoció que no todas las leucemias se relacionaban con el mismo tipo de célula blanca (leucocito), en algunos casos, los corpúsculos blancos eran granulares con núcleos irregulares o divididos y el bazo estaba crecido en exceso. En otros casos, los corpúsculos eran agranulares con núcleos redondos y los ganglios linfáticos de los pacientes mostraban crecimiento. Es probable que estas distinciones observadas se refiere a lo que hoy se clasifica como leucemias linfoide y mieloide.

Una clasificación adicional de las leucemias se propuso por Ebstein en 1889 en las cuales mencionó a un primer grupo el cual le llamó leucemia aguda y un segundo grupo recibió la denominación de leucemia crónica.

ERITROPOYESIS

Hematopoyésis (poiesis=formación) es el término utilizado para describir la formación y desarrollo de las células sanguíneas. Proliferación y maduración de las células tienen lugar en el tejido hematopoyético. Que en su mayor parte es en la médula ósea. Antes de 1850 se creía que las células sanguíneas formadas en el feto eran viables hasta la muerte del individuo y que no era necesaria una fuente nueva de elementos.

DESARROLLO DE LA HEMATOPOYESIS

La hematopoyésis comienza desde el decimonoveno día después de la fertilización en el saco vitelino del embrión humano. Cuando el hígado humano se convierte en el sitio principal de producción de células sanguíneas, más o menos al tercer mes de vida embrionaria, el saco vitelino abandona su papel en la hematopoyésis y comienza en menor grado en bazo, riñón, timo y ganglios linfáticos. Estos últimos continúan como sitio importante de linfopoyésis toda la vida; pero la producción de sangre en hígado, bazo, riñón y timo disminuye o se suspende conforme la médula ósea se vuelve activa, y para el sexto mes de gestación ya es el sitio principal de la hematopoyésis.

Continúa como origen primario de células sanguíneas después del nacimiento y durante toda la vida.

Aunque en el saco vitelino pueden estar los precursores de leucocitos y plaquetas, la mayor parte de la actividad hematopoyética está confinada a la eritropoyésis (formación de eritrocitos) en este periodo, la producción celular se llama eritropoyésis primitiva debido a que los eritroblastos y la hemoglobina no son típicos como los que se observan más adelante. Los eritrocitos embrionarios tienen aspecto megaloblástico con una cromatina conglomerada en forma masiva. La formación de leucocitos y plaquetas (mielopoyésis y megacariopoyésis) comienza en el hígado; pero no se considera significativa hasta la aparición de la hematopoyésis en la médula ósea. La hematopoyésis de la médula ósea se designa hematopoyésis medular, en tanto que en la hematopoyésis extramedular es la producción de células sanguíneas en otros tejidos hematopoyéticos.

En ciertos trastornos hematológicos, en donde la médula ósea no cubre las necesidades fisiológicas sanguíneas de los tejidos, puede haber hematopoyésis extramedular en los órganos hematopoyéticos fetales en particular en hígado y bazo. La hematopoyésis extramedular en la vida postnatal refleja la propiedad de las células hematopoyéticas inertes de volverse activas si se requiere.

TEJIDO HEMATOPOYETICO

El sistema hematopoyético incluye a los tejidos y órganos que intervienen en la proliferación, maduración y destrucción de las células sanguíneas. Estos órganos y tejidos

comprenden al sistema fagocítico mononuclear, bazo, ganglios linfáticos, timo, hígado y médula ósea.

SISTEMA FAGOCITICO MONONUCLEAR

Este sistema es un conjunto de monocitos y macrófagos, distribuidos en el espacio intravascular y extravascular, cuyas principales funciones son fagocíticas e inmunológicas. En el pasado, el término sistema reticuloendotelial abarcaba a monocitos y macrófagos junto con células del endotelio vascular, reticulares, dendríticas y de los centros germinales linfáticos. El nuevo término sistema fagocítico mononuclear, es más específico y comprende, monocitos circulantes macrófagos fijos de médula ósea, hígado bazo, ganglios linfáticos y macrófagos libres del bazo. Las células de este sistema se ocupan de fagocitar material particulado y proteínas desnaturalizadas y remover células decadentes o dañadas. Sus funciones en la inmunidad incluye el procesamiento del antígeno para presentarlo a los linfocitos y a la secreción de mitógenos para acelerar la activación y transformación linfocitaria.

BAZO

El bazo tiene la función de eliminación selectiva de eritrocitos, defensa inmunitaria y almacenaje. La filtración y destrucción de los eritrocitos seniles o dañados se denomina eliminación selectiva. El bazo es una línea importante de defensa en las infecciones transportadas por la sangre debido a su riqueza en linfocitos y células fagocíticas y también por su circulación única. Es probable que la función inmunológica del bazo sea poco importante en el adulto con un sistema inmunitario, no así en el niño cuyo sistema inmunológico no se ha desarrollado en forma completa.

GANGLIOS LINFATICOS

Los ganglios linfáticos cuya forma semejan a un frijol, se presentan en grupos o cadenas a lo largo de los capilares linfáticos más grandes. Se componen de linfocitos, macrófagos y una malla reticular rodeada por una cápsula. Los ganglios linfáticos actúan como filtros removiendo partículas extrañas de la linfa por medio de células fagocíticas, por tanto, su papel en la defensa inmunitaria es extrema. Conforme los antígenos circulan a través de los ganglios se ponen en contacto con ellos y estimulan a los linfocitos inmunocompetentes a proliferar y diferenciarse en células efectoras.

TIMO

El timo es un órgano linfopoyético localizado en la parte superior del mediastino anterior. Está desarrollado al nacimiento y continúa creciendo hasta la pubertad. El propósito principal del timo es servir como un compartimento para la maduración de linfocitos T inmunocompetentes a las áreas correspondientes de los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos linfoides periféricos.

MEDULA OSEA

Este tejido hematopoyético principal tiene un volumen de 30 a 50 ml/kg de peso corporal, del que más o menos la mitad realiza hematopoyésis activa, la médula roja, la otra mitad no tiene actividad hematopoyética; es la médula grasa o amarilla. En las enfermedades malignas que invaden o se originan en la médula ósea, células anormales en proliferación pueden sustituir a los tejidos hematopoyéticos y grasa normales. En la leucemia, los leucocitos anormales proliferantes desalojan a los tejidos hematopoyético y no hematopoyético normales.

HIGADO

En el feto el hígado es el sitio principal de la hematopoyésis desde el tercer mes de gestación hasta poco antes del nacimiento. Esta función es retenida después de nacer. Por lo tanto, si la médula ósea pierde su capacidad para formar células sanguíneas malignas o tejido fibroso el hígado puede reasumir su producción.

DERIVACION DE LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

Las células sanguíneas maduras tienen una vida limitada y con excepción de los linfocitos, no pueden autorrenovarse, reemplazar las células hematopoyéticas periféricas decadentes es función de elementos más primitivos en la médula ósea llamados células madres. Estas últimas se caracterizan por su propiedad de diferenciarse en distintas líneas celulares con funciones especializadas y por su capacidad para regenerarse de modo que se conserve el compartimento de células madres, se pensaba que los mieloblastos y los eritroblastos, debido a su alto índice mitótico eran los encargados de conservar la cantidad de células sanguíneas maduras.

La investigación verificó la existencia de células madres claramente distintas de los mieloblastos y eritroblastos no obstante persistió la duda de cuantos tipos de células madres existían, se han propuesto dos teorías divergentes acerca de estas células, la teoría monofilética y la teoría profilética. La primera propone una célula precursora común, la célula madre pluripotencial, que bajo la influencia de factores humorales desconocidos puede dar origen a cada una de las líneas de la sangre. La célula pluripotencial sería capaz de autorrenovación y diferenciación. El contrario, la teoría profilética propone que existan células madres monopotenciales capaces de diferenciarse en uno y solo un tipo de célula sanguínea.

Los datos clínicos y experimentales que ahora existen se inclinan con firmeza hacia la teoría monofilética; basándose en estos resultados, las células hematopoyéticas pueden clasificarse en tres compartimentos celulares, dependiendo de su grado de madurez. En orden creciente de maduración estos compartimentos son:

- 1) Células multipotenciales primitivas capaces de autorrenovación y diferenciación en todas las líneas celulares sanguíneas.
- 2) Células progenitoras restringidas a desarrollar líneas definidas.
- 3) Células con funciones especializadas y que han perdido su capacidad para proliferar.

COMPARTIMENTO PLURIPOTENCIAL O MULTIPOTENCIAL

Con el ensayo *in vitro* de la inmovilización clonal, también conocido como unidad formadora de colonias (UFC) por la propiedad física de los medios de cultivo para mantener unida la progenie celular, se postula que en el ser humano se encuentran aquellas células que aún no eligen un linaje determinado identificadas en cultivo por la UFC de blastos y las células que se comprometen, adquiriendo así la capacidad para diferenciarse hacia una línea celular hematopoyética definida ya sea mieloide o linfóide. Las propiedades que definen a la CTH (célula totipotencial hematopoyética) son su capacidad de autoduplicación la que en progenies con las mismas características de la CTH primitiva y la de dar origen a todos los elementos formes sanguíneos, que incluyen a los de la serie mieloide como los eritrocitos, granulocitos, monocitos, macrófagos así como a los linfocitos T y B células plasmáticas de linaje linfóide, otras colonias en mayor cuantía, están formadas por

precursores granulocíticos, eritroides, monocitos y megacariocíticos. El primer tipo de colonia representa a la UFC linfoide y mieloide (LM) y el segundo a la descendencia de está, es decir, a la célula pluripotencial mieloide cuyo termino operativo es UFC-GEMM o su capacidad para proliferar.

COMPARTIMENTO BIPOTENCIAL

Las colonias que marginan al rededor del día siete están constituidas principalmente por una mezcla de granulocitos y monocitos, lo anterior indica que este ensayo identifica a un progenitor hematopoyético bipotencial, la existencia de progenitores bipotenciales podría explicar en parte el efecto pleotrópico que tienen algunos factores de crecimiento.

COMPARTIMENTO UNIPOTENCIAL

Este compartimento está formado por células irreconocibles morfológicamente y solo idénticas por su capacidad para formar colonias de cultivo (células progenitoras) y por aquellas con características morfológicamente definidas (células precursoras).

En la ontogenia eritropoyética, la unidad formadora de brotes (UFB-E) antecede a la UFC eritroide (E) y probablemente ambas tienen como progenitores comunes inmediatos a la UFC-EG, en cultivo la UFB-E emerge entre el día ocho y catorce y el día cuatro se visualiza la UFC-E. Estos estadios de diferenciación son identificados por el tamaño de las colonias, por su velocidad de sedimentación en gradientes de percoll y respuesta a diversos factores de crecimiento.

COMPARTIMENTO TERMINAL

Este compartimento representa el estadio final de los fenómenos de diferenciación y maduración iniciados a nivel de la CTH. Las células son retenidas en la médula ósea hasta que alcanzan cierto grado de maduración, con características morfológicas y funcionales distintivas y sin potencial proliferativo, a excepción de los linfocitos para después ser liberados al torrente sanguíneo. Este paso podría estar asociado con la expresión de determinantes antigénicos en su superficie los cuales regulan el ingreso o egreso hacia la médula ósea, cuando las células maduras retornan a la médula, pueden liberar productos, y estos nuevamente ejercer regulación en la hematopoyesis.

INTERPRETACION DE LA CITOMETRIA HEMATICA INDICES Y PARAMETROS

El termino citometria hemática parece ser el más adecuado para referirse a la medición de las células de la sangre (citos = célula, metros = medida; haematos = sangre) por lo tanto el termino de citometría hemática (CH) es el que mejor describe al estudio de laboratorio destinado a informar número y características de las células de la sangre.

La interpretación correcta de la CH supone el análisis detallado de cada uno de los datos que informa, los cuales pueden dividirse en tres grandes grupos, los datos de la serie roja, de la serie blanca y de la serie trombocítica.

SERIE ROJA

Hemoglobina (Hb) y definición de anemia: Las cifras "normales" o de "referencia" de la hemoglobina son variables y dependen de la edad, sexo, altura del sitio de residencia, etc. A la altura de la ciudad de México (2400 m sobre el nivel del mar) las cifras normales de hemoglobina en adultos sanos es de : 12.5 g/dl para mujeres y de 15.5 g/dl para hombres.

Hematocrito (Hct): Se mide en porcentaje (%) y representa la proporción total de eritrocitos en sangre, los valores normales del hematocrito dependen también del sexo, de la altura del sitio de residencia y de la edad. A nivel de la ciudad de México el hematocrito de referencia oscila entre 30 y 50 % para mujeres y 46 y 56 % para hombres.

Número de globulos rojos: Se miden en millones por microlitro (M/UL), Su valor normal depende también de los factores antes mencionados en los anteriores parametros. Los valores de referencia son: 4.1 a 5.7 M/ul para mujeres y de 5.0 a 6.3 M/ul para hombres.

Volumen globular medio (VGM) Se mide en femtolitros (fl). Este indice eritrocítico, medido directamente con citometría de flujo, es de gran valor en el crecimiento de una causa de anemia, los límites normales son 78 a 103 fl para mujeres y 83 a 89 fl para hombres.

Hemoglobina corpuscular media (HCM) Se mide en picogramos (pg) y representa la cantidad promedio de hemoglobina en cada eritrocito, los valores de referencia son de 27 a 34 pg.

Concentración media de hemoglobina corpuscular (CmHb) Este índice eritrocítico, medido como porcentaje medio tiene un valor de referencia de 30 a 34 % para mujeres y 32 a 34 % para hombres.

SERIE BLANCA

Los datos que la CH proporciona, número de glóbulos blancos, cuenta diferencial y alteraciones en los mismos.

Número de glóbulos blancos (GB) Se mide en miles por microlitro, este parámetro. El número de leucocitos depende de muchos factores como, edad, peso, hábito de tabaquismo, consumo de hormonas anticonceptivas, etc. Para adultos los valores de referencia oscilan entre 4 y 12 K/ul (4000 a 12000ul).

Cuenta diferencial de glóbulos blancos: Hacer la cuenta diferencial de las variedades de glóbulos blancos es de gran importancia en la CH, normalmente, en la sangre periférica pueden encontrarse los siguientes tipos de leucocitos, neutrófilos o polimorfonucleares (incluye las formas con núcleo segmentado, las de núcleo en banda y los metacariocitos), eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos.

La proporción normal de glóbulos blancos en el adulto es:

CELULA	PORCENTAJE	LIMITES
ABSOLUTOS(UL)	(%)	
Neutrofilos totales	40-85	1 500-7 000
Metamielocitos	0-2	10-500
"En banda"	0-11	100-800

Segmentados	40-79	2 000-6 000
Eosinófilos	0-7	100-200
Basófilos	0-3	10-20
Monocitos	1-13	100-800
Linfocitos	12-46	1 000-4 200

SERIE TROMBOCITICA

En la CTH son tres los datos que se informan para la serie trombocítica:

- a) Número de plaquetas
- b) Histogramas de distribución de los volúmenes plaquetarios
- c) Morfología plaquetaria

Número de plaquetas (PLT): Las cifras de referencia de la cuenta plaquetaria se hallan entre 150 y 500 K/ul (150000 a 500000/ul).

Histograma de distribución de volumen de plaquetas: Los valores normales de volumen plaquetario medio (VPM) se hallan entre 8 y 12 fl;el VPM es inversamente proporcional a la cuenta de plaquetas(PLT).

Morfología de las plaquetas: Además del recuento de plaquetas y de la obtención del histograma de distribución de los volúmenes de las mismas, es necesario hacer la observación microscópica de éstas en extendidos de sangre periférica. Los flujos pueden dar datos equivocados, Como la fragmentación eritrocítica, micro o macro trombocitos.

ETIOLOGIA

A pesar de la abundante investigación, las causas de leucemia no han quedado estipuladas por completo, se han mencionado cuatro posibles factores en la etiología de leucemia.

- a) susceptibilidad genética
- b) mutación somática
- c) infección viral
- d) disfunción inmunológica

Otro autor menciona diferentes causas que quizá tengan relación con la etiología de las leucemias. Incluye factores ambientales como sustancias químicas mutágenas y mielosupresoras, y la radiación ionizante; factores genéticos como cierto número de personas que tienen anomalías genéticas relacionadas con cariotipos anormales presenta un riesgo notablemente elevado de desarrollar leucemia aguda, estados de inmunosuficiencia, después de someterse a radiación sea nuclear o médica, se presenta un aumento en la incidencia de leucemias, que además corresponde con mayor frecuencia al tipo morfológico según la edad al momento de ocurrir la exposición.

En lo referente a las sustancias químicas, hay datos convincentes de que la exposición al benceno y a diversos quimioterápicos anticancerosos, incluyendo sustancias alquilantes y otros citotóxicos tienen relación con estas alteraciones.

La fenilbutazona y el cloramfenicol se consideran como leucemógenos potenciales, en la aparición de leucemias agudas en adultos, pero hay quien incluye a las sulfonamidas aunque no existen datos que señalen a tales fármacos como causantes de la patología.

Así pues, no siempre se pueden determinar los mecanismos por los que las sustancias actúan como leucemógenos, pues puede atribuirse con facilidad, un papel potencial a cada uno de estos factores.

Los factores hereditarios y los mecanismos genéticos indudablemente son muy importantes en la leucemogénesis. Son notables los casos que relacionan el aumento en la incidencia de leucemia con trastornos hereditarios o congénitos caracterizados por anomalías cromosómicas, como síndrome de Down y Klinefelter, además de los síndromes que se acompañan de fragilidad cromosómica, como el de Bloom y la anemia de Franconi, síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Diamond-Blackfan y telangectasia atóxica, al parecer la leucemia no cruza la barrera placentaria.

También los factores ambientales podrían relacionarse con fragmentación cromosómica y frecuencia elevada de leucemia aguda.

En 1908, Ellerman fue el primero en sugerir el papel de los virus en la etiología de la leucemia.

En fechas recientes se han encontrado pruebas definitivas de la patogenicidad de un retrovirus como HTLV-I Y HTLV-II que tienen algunas semejanzas con el virus HIV-1, agente causal del SIDA el cual causa un neoplasma hemopoyético (linfático) en el hombre; este virus, es el virus de la leucemia-linfoma de linfocitos T humanos.

Es un agente (o familia de agentes) retroviral exogeno y peculiar, diferente en su estructura a la mayor parte de los demás retrovirus ;muestra una homología más estrecha con el virus bovino de la leucemia. No obstante, los retrovirus oncógenos de animales han demostrado ser de valor inestimable para identificar y dilucidar el papel de los oncogénes en la patogenia de las leucemias y otros neoplasmas.

Ciertas enfermedades hematológicas predisponen a una persona a desarrollar leucemia, en ocasiones, la leucemia acompaña al tratamiento usado para la enfermedad primaria (trastornos mieloproliferativos o mielodisplasicos crónicos, hemoglobinuria nocturna paroxística, anemia aplásica , mieloma múltiple y linfoma)Estos padecimientos se mencionan por ser considerados como producidos por alteración de las células precursoras mieloides, linfoides o pluripotenciales, en tanto que en otras no puede encontrarse tal relación. Transfusiones accidentales con sangre leucémica no han causado está enfermedad en el receptor.

Es más probable que la leucemia no se deba a un factor sino a un conjunto de aspectos etiológicos y también es probable que la causa varíe de una persona a otra y que algunas sean más susceptibles a los trastornos hematopoyético.

En resumen, no ha sido establecida con claridad; ni la etiología ni la patogenia de la leucemia aguda en el hombre.

CLASIFICACION

Como se ha mencionado anteriormente la clasificación de la leucemia se ha intentado desde Virchow en el siglo pasado. El interés en la clasificación se apoya de razones:

- 1) Proporciona a los clínicos e investigadores un método de comparación para los diversos regímenes terapéuticos.
- 2) Es un sistema para identificar y cotejar las características clínicas y los resultados de laboratorio.
- 3) Permite relacionar las anomalías genéticas con la enfermedad.



Las leucemias se clasifican convencionalmente en “AGUDAS” y “CRONICAS” de acuerdo a la velocidad de inicio y a la aparición en sangre periférica de células blásticas. Las leucemias crónicas son más insidiosas y en ocasiones se diagnostican por casualidad en recuentos sanguíneos celulares; también se caracterizan por algunas cuantas células blásticas en la sangre periférica, excepto en la fase terminal.

Dentro de la clasificación de aguda y crónica, las leucemias se subdividen en mielóide y linfóide, de acuerdo con el tipo celular que predomina. Las leucemias crónicas mielóide y linfóide se identifican con cierta facilidad por la presencia de células diferenciadas, de morfología reconocida, por la ausencia de diferenciación. En muchos casos es imposible distinguir por su morfología de mieloblastos, monoblastos, megacarioblastos o eritroblastos. Sin embargo, la distinción es importante para que el médico seleccione la terapéutica apropiada. Por tanto, se

Emplean análisis adicionales citoquímicos e inmunológicos para diferenciar los blastos.

CLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS

MIELOIDE	I	LINFOIDE
AGUDA		LINFOCITICA T
MIELOCITICA		LINFOCITICA B
PROMIELOCITICA		CELULA NULA
MONOCITICA		
MIELOMONOCITICA		
ERITROCITICA		
MEGACARIOCITICA		
		LINFOCITICA
CRONICA	PLASMOCITICA(MIELOMA M)	
MIELOCITICA		CELULA PILOSA
MIELOMONOCITICA		PROLINFOCITICA

La leucemia aguda se clasifica de acuerdo a la linea celular proliferante en:

- a) Linfoblastica (LLA)
- b) Mieloblastica (LMA)
- c) Monocitica

Las características clínicas son similares en las tres , aunque el crecimiento de nódulos linfáticos es más típico de la primera; la aparición puede ser aguda y simular otras condiciones, particularmente infecciones virales agudas y mononucleares infecciosas. Puede haber el antecedente de un cuadro catarral con fiebre, mal estado general y síntomas de anemia. Puede surgir sangrado espontáneo de encías con púrpura; ocurren ulceraciones de boca y garganta ,las cuales pueden complicarse con infecciones sistémicas. Aunque en forma primaria es una enfermedad de médula ósea o tejido linfático, pueden involucrarse otros órganos, incluyendo encías, piel, sistema nervioso y ocasionalmente hueso.

La presencia de un gran número de células blasticas en la sangre periférica confirma el diagnóstico, aunque se requiere biopsia de la médula ósea. Por lo general, existe

una anemia normocítica, trombocitopenia y un recuento variable de leucocitos y de $5 \times 100(9)$ células /litro (90 % blastos y otras células inmaduras)

La leucemia linfoblástica aguda frecuentemente infiltra el SNC y el tratamiento no solo comprende intentos de inducir la remisión con terapia de combinación de fármacos (por ejemplo, vincristina ,prednisolona y doxorubicina) sino que también craneal e inyecciones de metotrexato al LCR. Es esencial una terapia de mantenimiento combinada, consistente en metotrexato y mercaptopurina. Estos principios de tratamiento han logrado una mejoría importante en la duración de la remisión completa en unidades pediátricas .Más de la mitad de los niños estarán vivos y bien 5 años después del diagnóstico.

La leucemia mielogénica aguda tiene un desarrollo más agudo que la LLA, dándose en un grupo de mayor edad y teniendo un peor pronóstico, ya que el efecto antileucémico específico de los medicamentos disponibles para tratar este pedecimiento son pocos.

Es indispensable la terapia de soporte con transfusiones sanguíneas, control de infecciones, manejo de la tendencia hemorrágica y corrección del problema electrolito ,en ocasiones cuando la quimioterapia es ineficaz ,se hacen intentos para activar los mecanismos de defensa propios del paciente. Antígenos bacterianos, así como las propias células leucemicas del paciente irradiadas pueden prolongar la sobrevida, la cual es normalmente de un año.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es frecuentemente asintomática, se caracteriza por la acumulación progresiva de linfocitos malignos en el sistema linfático y reticular con un aumento estable de linfocitos en sangre y médula ósea.

La enfermedad aparece en etapas tardías de la vida, y afecta más a hombres que a mujeres, es asintomática en más del 15 % .No obstante de haber síntomas, estos son, aparición insidiosa de fiebre y pérdida de peso, puede haber anemia, trombocitopenia e infecciones ,los ganglios linfáticos con frecuencia crecen y puede

haber infiltraciones en la piel. La producción de anticuerpos está alterada en pacientes con LLC y existe propensión a infecciones bacterianas y vírales.

El diagnóstico se confirma por un recuento sanguíneo y frotis de médula ósea el tratamiento se retrasa hasta que el paciente presenta síntomas y entonces puede administrarse quimioterapia, radioterapia y corticoides. El pronóstico general para LLC es bueno 50% de sobrevida a 5 años, algunos por 15-20 años, hasta que fallecen por una enfermedad no relacionada.

La leucemia mieloide crónica (LMC) es más común en el sexo masculino pero ocurre en un grupo de edad más joven, también existe una variante en la infancia, las características presentes se deben por lo general a anemia o a crecimiento esplénico importante, con dolor abdominal y distensión. Es probable la hemorragia por trombocitopenia y también puede ser una complicación la presencia de gota.

El diagnóstico se establece con base en la apariencia de la sangre y de la médula ósea, también se efectúan estudios citogénéticos de leucocitos, los cuales en ocasiones muestran un cromosoma (Filadelfia).

El tratamiento de LMC se efectúa con quimioterapia (busulfán e hidroxiurea) radiación al bazo y en algunos pacientes en etapa de remisión se efectúa una esplenectomía selectiva. Con estas medidas la calidad de vida mejora, pero la sobrevida no se prolonga en forma importante, la muerte ocurre por hemorragia, infección o una evolución terminal a la leucemia mielogénica aguda.

LEUCEMIAS AGUDAS

DEFINICIÓN

Las leucemias agudas son trastornos de las células precursoras que se caracterizan por proliferación neoplásica y acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea



ETIOLOGIA

La causa de las leucemias agudas humanas, permanecen desconocidas , pero de las muchas posibles que se han sugerido, las que más atención han recibido son las radiaciones ionizantes , ciertos agentes químicos y ciertos virus. La exposición a radiación

por bombas atómicas, la radioterapia o la mala protección de los radiólogos se ha asociado con un aumento en la incidencia de LMA y LMC. También se han implicado la exposición crónica al benceno, cloramfenicol y ciertos fármacos anticancerígenos, como los agentes alquilantes. Los virus pueden producir algunas leucemias humanas. Datos circunstanciales permiten la observación de que las leucemias animales, incluyendo la de algunos primates, son de causa vírica . Se ha encontrado DNA polimerasa RNA dependiente característico de ciertos virus tumorales RNA en algunas leucemias humanas. Más aún, en la actualidad se reconoce ampliamente la causa vírica de la leucemia-linfoma de células T adultas. Los pacientes con síndrome de Down (trisomía 21) o con anemia de Fanconi y los gemelos idénticos de niños leucémicos presentan un aumento de la incidencia de leucemia lo cual sugiere la influencia genética y hereditaria.

PATOGENIA

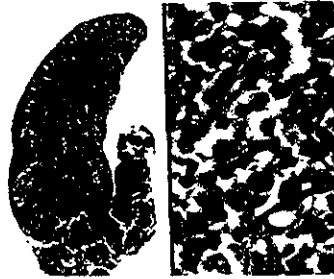
Una vez que se ha iniciado el proceso leucémico, se produce una expansión progresiva , aunque no necesariamente rápida de la población leucémica. En particular se produce un aumento de la población de las células madre leucémicas , es decir, células que conservan su capacidad de reproducirse en el futuro. Este proceso se asocia con un defecto de la maduración (las células de la leucemia aguda maduran muy poco más allá de la fase blástica) por lo cual no se producen células funcionales maduras capaces de combatir la infección (y con una vida media limitada) . Aunque sean leucémicas . Las células anormales pueden responder, al menos parcialmente a los mecanismos de regulación normales. Por ejemplo, aparece una disminución de la "fracción de crecimiento" con un aumento de densidad poblacional, como en los tejidos normales. La presencia de células en la médula inhibe la producción en la médula de células sanguíneas normales ; esto parece producirse no sólo por el efecto de ocupación de espacio del infiltrado leucémico, sino también por los efectos inhibitorios del mismo sobre el crecimiento de células normales como se

observa con densidades poblacionales de las que no podría esperarse que intervinieran por razones físicas o mecánicas.

Aunque la maduración no es típica de las células de la leucemia aguda, algunos datos de laboratorio y algunos casos registrados en pocos números, indican que en ciertas circunstancias las células blasticas leucemicas pueden diferenciarse. En los casos en el que existe un marcador del clon leucemico

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los signos y síntomas de la leucemia aguda son producidos por insuficiencia medular (anemia, granulocitopenia, y trombocitopenia por disminución de su producción), y por la infiltración de la sangre, otros órganos y tejidos por las células leucémicas. La gravedad de las manifestaciones es variable, al igual que la duración de los síntomas antes del diagnóstico; los síntomas pueden haber estado presentes poco

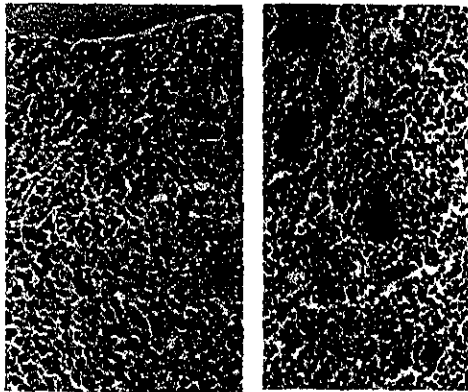


antes de una semana, o durante muchos meses Pueden producir cansancio fácil, disnea, palpitaciones y otros síntomas de anemia. La fiebre con o sin infección demostrable es frecuente. Pueden ocurrir hemorragias o hematomas por causa mínima . El dolor óseo o articular puede ser el principal síntoma, sobre todo en niños. El examen físico puede ser normal, o puede mostrar fiebre, petequias o purpuras, palidez, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales y otros ganglios linfáticos periféricos, esplenomegalia, y a veces hepatomegalia. Pueden existir signos de infección, aunque los pacientes con granulocitopenia intensa, los hallazgos típicos de una infección purulenta o respuesta inflamatoria pueden estar solapados. Otros signos de infiltración de tejidos y órganos por la leucemia, pueden ser la hipertrofia gingival , sobre todo en las variantes monocíticas de la LMA; una masa mediastínica en la LLA de la células T ; aumento de tamaño de las amígdalas, o infiltrados cutáneos. Pueden aparecer masas tumorales discretas (clóromas) en distintos tejidos en la LMA . El dolor sobre el esternón u otros huesos con médula ósea es frecuente. Cuando el recuento blástico circulante es muy elevado (crisis blástica) el paciente puede estar confuso, con dificultades de respiración, o con ambas cosas como

consecuencia de la afluencia de la circulación cerebral y pulmonar. Durante el curso de la enfermedad pueden aparecer distintos signos y síntomas neurológicos, sobre toda en leucemia meníngea, aunque generalmente no suelen estar presentes en el momento de diagnóstico general.

DATOS DE LABORATORIO

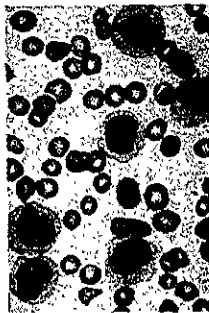
Casi siempre se encuentra una anemia de distinta intensidad que generalmente es normocrómica y normocítica. El recuento reticulocitario puede ser normal pero es inapropiadamente bajo en relación con la anemia, indicando la disminución de la producción de hematíes. El recuento plaquetario suele ser bajo; cuando es extremadamente bajo (5.000-10.000) sobre todo si se acompaña de hemorragias generalizadas, hay que considerar la posibilidad de coagulación intravascular diseminada (CID), que generalmente se asocia con la variante promielocítica de la LMA. Un recuento plaquetario alto levanta la sospecha de que el paciente tuviera previamente un "trastorno mieloproliferatorio crónico" que se a transformado en una fase de leucemia aguda.



Aunque el término "leucemia" fue acuñado originalmente para subrayar el elevado recuento leucocitario, no es infrecuente encontrar recuentos normales o bajos, se han empleado términos como "leucemia subleucémica" y "leucemia aleucémica" aunque el proceso de enfermedad es básicamente el mismo. De hecho los casos con recuentos

leucocitarios altos podrían contemplarse como fases muy avanzadas de la enfermedad. El recuento diferencial en sangre periférica incluye un porcentaje variable de neutrófilos maduros generalmente con una reducción del número absoluto.

En la mayoría de los casos circulan al menos unas pocas células anormales; generalmente se trata de formas blasticas con núcleos grandes, uno o más nucleolos, y sin inclusiones citoplasmáticas. Los datos adicionales y tinciones especiales indican si son linfoblastos o mieloblastos. En algunos casos la mayor parte de la población leucémica puede estar formada por monocitos (en la LMA) o linfocitos de madurez variable. En la LMA pueden verse promielocitos anormales mientras que es poco frecuente encontrar granulocitos de diferenciación intermedia (mielocitos y metamielocitos) como parte del cuadro sanguíneo; esto representa el "hiato leucémico" (células maduras o inmaduras, pero no de forma intermedia) que se observan en el recuento diferencial de la leucemia aguda lo que la distingue del espectro completo de maduración que se halla en la LMC. Siempre que sea posible hay que distinguir los dos tipos principales de leucemia aguda, ya que su tratamiento y pronóstico difieren sustancialmente.



En la tinción rutinana de la LLA los linfoblastos presentan un núcleo relativamente redondo u oval que ocupa la mayoría de la célula. Generalmente sólo se ven uno o dos nucleolos, aunque esto puede variar con la tinción. Los gránulos citoplasmáticos son raros o no se encuentran, no se esperan bacillos de Gauer. La tinción ácido periódica de Schiff (tinción de Pas) es positiva mientras que el negro sudán y la tinción de peroxidasa son negativos. Aunque los casos "comunes" muestran una población de células uniforme en tamaño y aspecto, algunos pacientes presentan poblaciones más pleomórficas, y unos pocos pacientes presentan grandes células con vacuolas citoplasmáticas (LLA) de células

B. Los estudios inmunológicos pueden ser útiles así los casos pueden identificarse como de células T, de células B, de células pre-B etc. Algunos pacientes reaccionan con un antígeno LLA "común" además, muchos de estos pacientes muestran una gran disposición de los genes de las inmunoglobulinas que reflejan el linaje de las células B.

Otro dato característico de muchos linfoblastos es la presencia de muchas cantidades de deoxinúcleotidiltransferasa terminal, una enzima que no es propia de los mieloblastos.

Aunque la LLA puede presentar varios subtipos la LMA es todavía más heterogénea. Incluido en este grupo se encuentran las variables mieloblastica, promielocítica, mielocítica, monocítica y eritroleucémica. Los mieloblastos suelen ser mayores que los linfoblastos con un citoplasma abundante. Es frecuente encontrar múltiples nucleolos, y un patrón de cromatina nuclear finamente granulada aunque la tinción puede modificar estos detalles. Pueden aparecer gránulos citoplasmáticos; en ocasiones se ven inclusiones inespecíficas denominadas bacilos de Auer. Estas estructuras en forma de aguja presentan aparentemente el desarrollo anormal de gránulos lisosómicos y son virtualmente patognomónicas de la LMA. Algunos pacientes presentan una población mixta de blastos y promielocitos, blastos y monocitos, o blastos y precursores eritroides megaloblastoides.

Los mieloblastos generalmente dan reacciones positivas con la peroxidasa y el negro sudán, pero no con el PAS. Las tinciones de esterasa pueden ser útiles para identificar los monocitos en la leucemia monocítica puede estar aumentada en el suero y la orina a lisozima (muramidasa). Recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales antimieloides que pueden ser útiles para distinguir la LMA de la LLA.

En los análisis cromosómicos pueden verse alteraciones en muchos pacientes con LMA y LLA, pero no existen hallazgos consistentes excepto en la leucemia promielocítica en la que se encuentra una translocación 15 a 17, y en la LLA de células B que se ha asociado con un cromosoma 14 anormal.

En la LMA el pronóstico varía según el tipo de alteración cromosómica encontrada. Algunos pacientes con LLA, sobre todo adultos, presentan el cromosoma Philadelphia, un signo de mal pronóstico.

La médula ósea suele ser hipercelular con una profusión de células leucémicas . Los elementos medulares normales están moderada o intensamente deplecionados. En la LLA casi todas las células son anormales, dando un aspecto monótono, mientras que en la LMA

lo frecuente es encontrar un reemplazamiento más incompleto de la médula, dando un aspecto más pleomórfico.

En ocasiones no puede aspirarse médula (aspirado seco) porque la cavidad medular está colapsada por células leucémicas. Esto puede interpretarse erróneamente como médula vacía (anemia aplásica) pero la confusión se resuelve rápidamente con una punción biopsia de la médula para visualizar el detalle celular , y los cortes de la biopsia muestran infiltración difusa de la médula con células redondeadas primitivas. A veces, la médula de la LMA es sorprendentemente hipocelular con una predominancia de blastos; esto debe levantar la sospecha de que la leucemia se ha desarrollado sobre una anemia aplásica previamente no diagnosticada o de que el proceso se comportara de una forma algo indolente (leucemia explosiva).

DIAGNOSTICO

Aunque el diagnóstico de los casos más habituales no es difícil y se han hecho muchos progresos en el tratamiento, el diagnóstico de leucemia aguda es todavía desolador, por lo que no debe hacerse con prisa. En ocasiones otros trastornos, en los que se incluyen algunos benignos, pueden producir confusión.

La mayoría de los pacientes pueden mantenerse con medidas de soporte durante unos pocos días hasta que se resuelva cualquier duda existente. Existen dos excepciones en las que el proceso representa una urgencia médica.

Uno de los mayores problemas en el diagnóstico morfológico es la regeneración medular tras una lesión tóxica, cuya causa puede ser muy evidente o francamente oscura, por ejemplo, una médula recuperada normal, tras una gran dosis de quimioterapia citotóxica,

puede demostrar de una manera transitoria una población relativamente homogénea de células blásticas inmaduras indistinguibles de la leucemia aguda. A los pocos días o semanas, algunas de las células maduran, se normaliza el recuento celular sanguíneo, y se resuelve la confusión.

Un paciente con anemia, trombocitopenia, granulocitopenia y profusión de formas blásticas infiltradas en sangre y médula generalmente presenta poca dificultad para el diagnóstico, aunque la subclasificación pueda ser un problema.

Sin embargo cuando el paciente acude por primera vez al médico, los distintos signos y síntomas pueden sugerir una infección de las vías respiratorias superiores, mononucleosis u otros síndromes víricos, trastornos de la coagulación o incluso fiebre reumática. Cuando ya se dispone del hemograma, puede sospecharse pancitopenia, anemia aplásica, carcinoma, fibrosis de la médula o anemias megaloblásticas (anemia perniciosa o déficit de ácido fólico). Si el recuento leucocitario es alto, existe la posibilidad de reacción leucemoide. Sin embargo las reacciones leucemoides con predominación de células blásticas son poco frecuentes. La anemia grave y la trombocitopenia no son hallazgos frecuentes, y pueden demostrar un proceso subyacente, por ejemplo, infección grave o un carcinoma metastásico. Finalmente en la reacción leucemoide no se encuentra esplenomegalia ni otros signos de infiltración hística. Dependiendo de la morfología y grado de maduración de las células leucémicas, puede encontrarse confusión con las leucemias crónicas, aunque esto no puede ser problema. Hay casos en los que se ve la fase aguda de una LMC sin el antecedente de una fase crónica o en los que los trastornos hematológicos preexistentes pueden producir confusión.

TRATAMIENTO

En finales de los años 40's comenzó a disponerse de fármacos que tenían efectos notables, aunque temporales sobre la leucemia aguda; se podía conseguir que un paciente al borde de la muerte por complicaciones infecciosas o hemorrágicas, alcanzara la resolución completa de signos, síntomas y análisis de laboratorio, sin embargo, a los pocos meses se producía la recidiva de la enfermedad. Se han echo importantes avances en la prevención

de recidivas, de modo que hoy las recidivas son poco frecuentes en el tipo común de LLA de la infancia. Un pequeño grupo de adultos también consiguieron una remisión prolongada.

Antes de presentar el tratamiento, es apropiado definir el concepto de remisión y comentar la "aritmética" de la leucemia. Se dice que existe una remisión completa cuando no puede demostrarse leucemia por las exploraciones habituales. Deben desaparecer los síntomas de la enfermedad, deben resolverse la esplenomegalia, adenopatias y otros signos de

infiltración hística; el recuento sanguíneo debe volver a la normalidad, y la médula ósea debe presentar un aspecto normal. Cuando el paciente está en remisión completa, la calidad de vida es excelente; en este punto podrían no quedar más células leucémicas en el cuerpo (curación) o podrían quedar varios billones.

Estos billones de células podrían no reconocerse debido a que es normal que una médula sana presente cierto número de células blásticas (0,3 a 5%) y debido a que las células leucémicas no suelen ser lo suficientemente características como para distinguirse en medio de elementos medulares normales. Si la médula normal pesa 500 a 1.000 g un millón de células pesa más o menos 1 mg. Un 1% de células blásticas en la médula representaría a 10 billones de células por todo el cuerpo.

Se ha desarrollado una estrategia de tratamiento en la que el primer paso es la inducción de la remisión con una fase de seguimiento (o fases) para reducir la carga de células leucémicas por debajo incluso del nivel normalmente detectable como enfermedad residual. El segundo paso se divide con frecuencia en una primera fase de consolidación mientras que otros se esfuerzan en un programa de mantenimiento intensivo. El caso es que las células leucémicas desarrollan resistencias a clases particulares de fármacos cancerígenos que generalmente no suelen ser absolutas, sino relativas más aún, existen santuarios en los que no se consiguen concentraciones adecuadas del fármaco de administración sistémica. Este último hallazgo ha conducido a un avance fundamental en el tratamiento de la LLA, el tratamiento profiláctico del SNC (administración intratecal de metotrexato, con o sin radioterapia craneal) y radiación de los focos ocultos de leucemia que no son bien alcanzados por los fármacos sistémicos

El tratamiento de un individuo con leucemia aguda siempre debe ser conducido por un hematólogo u oncólogo capacitado. Los medicamentos que pueden utilizarse tienen diversos efectos: agentes alquilantes como ciclofosfamida, clorambucil, busulfán y nitrosureas; antimetabólitos como metotrexato, 6-mercaptopurina, arabinósido de citosina, 6-tioguanina, hidroxiurea, y azatioprina; sustancias que se fijan al DNA como antraciclina (daunorubicina, adriamicina, mitoxantrona o idarubicina); inhibidores de la mitosis como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina); inhibidores de la

topoisomerasa II (etoposido, teniposido, topotecan); y medicamentos misceláneos como corticoesteroides, L-asparaginasa, interferones, desoxicofomicina (pentostatina), 2 clorodesoxiadenosina (cladribina), ácido holo-transretinoico, etcétera.

La manera de administrar y combinar estos fármacos y las fases del tratamiento dependen del tipo de LA que el paciente sufra. Muchos hematólogos usan antibióticos (clotrimazol, quinolonas, antimicóticos (itraconazol, fluconazol); inhibidores de la fibrinólisis (ácido épsilon-aminocaproico).

9

En pacientes con trombocitopenia grave (menos de $15 \times 10^9 /L$) se emplean transfusiones de concentrados plaquetarios (4 unidades $/m^2$) cada 24 hrs a 48 hrs para evitar sangrados profusos.

La instalación de catéteres centrales de duración prolongada como el catéter de Hickman o los tipo Port, facilita la venoclisis de medicamento, las transfusiones y la extracción de muestras además de que proporciona al paciente comodidad y disminuye el riesgo de infección en los sitios de venipuntura, en algunos centros de tratamiento de pacientes con leucemia se emplean rutinariamente

Desde el punto de vista pronóstico, en términos generales, puede decirse que con los tratamientos antileucémicos modernos al rededor del 90% de los pacientes con LAL sobre todo los niños, logran la remisión completa de la enfermedad y que más del 60% de ellos lograrán sobrevivir más de 5 años después del diagnóstico libres de enfermedad. En cambio, en el caso de los con LAM, la posibilidad de la remisión completa es de 60 a 70 %

y la de supervivencia a 5 años es de aproximadamente 20%. En consecuencia, es claro que los pacientes con LAM tienen un pronóstico mucho más sombrío que el de los pacientes con LAL.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS

Las características iniciales del enfermo con LAL permiten predecir con cierta seguridad la respuesta a la terapéutica y las posibilidades de supervivencia prolongada o curación. Esto indica que la enfermedad es heterogénea y variable en presentación, morfología, inmunología, citogenética, bioquímica, etcétera. Por otra parte, las características del

paciente también influyen en el pronóstico: edad, sexo, estado nutricional y raza. La división en grupos de riesgo de los sujetos con LAL es un tanto arbitraria; en general se acepta que edad, sexo, estado nutricional y recuento leucocitario, son datos muy importantes, seguidos de la estirpe T o B de la leucemia y los cambios cromosómicos en el cariotipo de médula ósea: conocer el inmunofenotipo del blasto permite separar las leucemias tipo T y B. La leucemia tipo T tiene tratamiento diferente y peor pronóstico cuando se presenta con hiperleucocitosis; las LAL de estirpe B tienen un curso menos agresivo y las LAL con antígenos mieloides son de mal pronóstico.

Se clasifican como pacientes de riesgo "habitual" o "normal" aquellos con edades entre 18 meses y 10 años, estado nutricional normal, menos de 30 000 leucocitos de diagnóstico, leucemias de estirpe B, ausencia de translocaciones o de marcadores mieloides.

Carencia de infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico y contenido euploide o hiperdiploide de ácido desoxirribonucleico.

En los niños, el estado nutricional tiene un gran valor pronóstico ya que los niños desnutridos responden menos favorablemente al tratamiento antileucémico. Las LAL de los adultos tienen un pronóstico más sombrío que en los niños, si bien las características terapéuticas generales son parecidas. El tratamiento se hace en varias fases:

A) INDUCCION A LA REMISION

B) TRATAMIENTO POSTREMISION

C) TRATAMIENTO PREVENTIVO DE LA LEUCEMIA MENINGEA**D) TRATAMIENTO DE CONTINUACION.**

Inducción a la remisión. En esta fase se pretende destruir la mayoría de las células leucémicas y recuperar la hematopoyésis normal y el bienestar del paciente, para ello se utilizan fármacos que no alteran mayormente la síntesis del ADN (vincristina, prednisona, asparaginasa), no producen daño a la médula ósea normal y actúan rápidamente, pero no son útiles para tratamiento a largo plazo.

Tratamiento postremisión. El objetivo es destruir las células residuales que han sobrevivido en la etapa previa; se pueden utilizar fármacos que pueden alterar la síntesis de ADN e idealmente que puedan destruir células en reposo o fuera de ciclo, en la fase de ciclo celular.

Tratamiento preventivo de la leucemia meníngea. A esta etapa también se le llama "profilaxis del SNC" ya que la quimioterapia intravenosa no alcanza niveles óptimos en dicho sistema. Se administran fármacos por vía intratecal (metotrexato, arabinósido de citosina y corticoesteroides) para destruir células que se han alojado en este sitio.

También se ha empleado radioterapia craneal, práctica que tiende a abandonarse y que se reserva para los pacientes de alto riesgo como aquellos con hiperleucocitosis en el momento del diagnóstico. De no llevarse a cabo el tratamiento preventivo de la leucemia meníngea, más de 50% de los enfermos recaerá en el sistema nervioso central.

Tratamiento de continuación. En esta fase, también llamada de mantenimiento de la remisión, el objetivo es destruir los últimos vestigios de leucemia residual, utilizando medicamentos que intervienen en la síntesis de DNA (mercaptipurina y metotrexato), produciendo en consecuencia mielosupresión, estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos a tres años consecutivos; además pueden administrarse otro tipo de quimioterapias intermitentes, como administración de vincristina, prednisona, antracinas, citarabina, etopósido, tenipósido, metotrexato a dosis altas etc.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLASTICAS

Los avances más notables se han realizado en el tratamiento de LAL del niño, en donde ha sido posible la remisión completa sostenida por más de cinco años, aproximadamente en 90% de los casos. Sin embargo, en las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) aunque existe mejoría en los resultados terapéuticos a largo plazo, las posibilidades de remisión completa y sostenida son menores del orden de 15 a 40% a cinco años, ello, a pesar de los avances en el desarrollo de nuevos medicamentos antileucémicos, apoyo transfusional y antimicrobiano y advenimiento del trasplante de médula ósea. Excluyendo a las leucemias agudas promielocíticas que requieren de un tratamiento muy diferente y que tienen muy buen pronóstico, las posibilidades de lograr la remisión completa en LAM con quimioterapia varían entre 50 y 70%.

El enfermo con LAM requiere de apoyo suficiente para evitar las complicaciones propias de la entidad o de la quimioterapia. Se requiere apoyo transfusional suficiente, en particular lo relativo a transfusión de concentrados plaquetarios que eviten hemorragias letales; también se requiere uso de antimicrobianos y antimicóticos profilácticos para evitar la infección por gérmenes patógenos oportunistas durante los periodos de neutropenia

El tratamiento quimioterapéutico en LAM se hace habitualmente en tres etapas:

- A) INDUCCION A LA REMISION
- B) TRATAMIENTO POSTREMISION
- C) TRATAMIENTO DE CONTINUACION

Inducción a la remisión Se debe de lograr que desaparezca clínica y hematológicamente el cuadro leucémico (menos de 5% de blastos en médula ósea, sin blastos en sangre periférica; más de 1 000 neutrófilos absolutos, sin otras citopenias). La mayoría de los esquemas de inducción a remisión combinan arabinosido de citosina con un antracídico. En esta fase se induce hipoplasia medular grave para que posteriormente se recupere sólo la médula ósea normal; es en esta etapa cuando se requiere apoyo transfusional y medicamentoso energicos

Tratamiento postremisión. La terapéutica posterior a que la entidad ha remitido por completo, y su efecto sobre la prolongación de la remisión y de la supervivencia son controversiales. Varios autores han demostrado que el tratamiento quimioterapéutico postremisión con uno más cursos de arabinósido de citosina a dosis altas en ocasiones combinado con asparaginasa, prolonga la duración de la remisión .

cuando es posible , cabe utilizar trasplante de células hematopoyéticas de médula ósea o de sanfre periférica; este puede ser alogénico o autotrasplante. En esta última variedad se utiliza el autotrasplante de células pluripotenciales periféricas movilizadas a la sangre periférica mediante factores de crecimiento hemolinfopoyéticos como filgrastim o G-CSF o molgramostin o GM-CSF: En las LAM con marcadores citogenéticos de "buen" pronóstico es probable que la sola quimioterapia postremisión sea suficiente , en tanto que el trasplante

de células hematopoyéticas podría ser útil en los casos con factores pronósticos desfavorables.

Tratamiento de continuación. Se apoya en el uso de fármacos citorreductores que se administran durante 24 a 36 meses. A diferencia de lo que se ha observado en LAL, en LAM el tratamiento de continuación o mantenimiento de la remisión no parece ofrecer mayores ventajas en la supervivencia a largo plazo, si se ha empleado tratamiento postremisión suficiente.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA

El trasplante de médula ósea debiera llamarse ahora trasplante de células hematopoyéticas (TCH), pues éstas pueden obtenerse de la médula ósea como de la sangre periférica. Las células hematopoyéticas pluripotenciales humanas (CH) exhiben el antígeno CD34 y pueden mobilizarse de la médula ósea a la sangre periférica empleando quimioterapia, hemolinfopoyetinas o ambos. El TCH puede ser de dos tipos : alotrasplante y autotrasplante. Las dosis altas de quimioterapia y radioterapia seguidas de TCH de un donador idéntico en cuanto a sistema mayor de histocompatibilidad (HLA) ofrecen, en algunos casos, tasas de

supervivencia libre de enfermedad significativamente mejores que las que se obtienen por medio de quimioterapia combinada en leucemia mieloblástica.

Las causas de falla terapéutica en el TCH se deben a recaída leucémica, desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped, presencia de neumonitis y toxicidad o infección secundaria.

La modalidad de autotrasplante de CH más utilizada es la que se realiza por medio de criopreservación de las células totipotenciales hematopotenciales del paciente cuando se encuentra en remisión; posteriormente se administra quimioterapia seguida de reinfusión de CH de médula ósea o de sangre periférica criopreservadas. Este método es de elección para aquellos pacientes que no tienen donador. Recientemente se ha empleado el autotrasplante de células CD34 colectadas de la sangre periférica y mantenidas sin criopreservación por varios días, mientras se administrara la quimioterapia mielosupresora. Este método es más barato y accesible a centros de tratamiento que no

cuentan con unidades de criopreservación, está teniendo auge y ha demostrado ser útil como parte del tratamiento postremisión de las LA.

Una limitante del autotrasplante es la persistencia de células leucémicas en la médula criopreservada, por lo que se han ideado diferentes técnicas para erradicar la leucemia residual del material celular trasplantado, en las que destacan la aplicación de anticuerpos monoclonales, linfocinas o citotóxicos que afectan mayormente las células leucémicas y la selección de las células con el antígeno CD34. En los autotrasplantes, es preferible emplear CH de sangre periférica que de médula ósea pero en los trasplantes alogénicos, aún no es claro de donde es mejor obtener las CH. Cuando las CH alogénicos se obtienen de la sangre periférica se presentan formas más graves de la enfermedad de injerto contra huésped crónica, probablemente por la contaminación con mayor número de células T, por lo que la separación y aislamiento de las CH con el antígeno CD-4 para hacer los trasplantes sin contaminación con otras células, podría ser la solución a este problema

PRONOSTICO

Sin tratamiento, o cuando el tratamiento no produce la remisión completa. La supervivencia media de una leucemia aguda se de aproximadamente unos 3 meses. Por otro lado, la

mitad de los niños tratados con LLA sobreviven sin signos de recurrencia de leucemia y se curan. El pronóstico de LLA en adulto es menos favorable; en una serie, la duración media de la remisión fue de 19 meses, y la supervivencia fue de 26 meses en adultos con LLA sometidos a profilaxis del SNC.

En series seleccionadas, un 20 % o más de los pacientes con LLA se habían curado. En la LMA adulta se ha observado en pacientes con remisión completa una duración media de 8-14 meses y una supervivencia media de aproximadamente 2 años. Las remisiones sostenidas se ven en pocos casos: puede estar aumentado en los estudios más recientes. Los pacientes con leucemia promielocítica suelen presentar una supervivencia mayor y los pacientes con leucemia monocítica muestran una supervivencia menor. Por ello, aunque la leucemia aguda continua siendo una de las enfermedades más desalentadoras, ya no es una enfermedad sin ninguna esperanza, y, dependiendo del tipo específico, la curación puede ser objetivo realista del tratamiento actual.

LEUCEMIAS CRONICAS

Las leucemias crónicas de importancia en México son dos:

- a) Linfocítica
- b) Mielocítica

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

DEFINICION

La leucemia mielode crónica (LMC) es un trastorno de la médula ósea, bazo y otros órganos formadores de sangre, en el que los elementos medulares, sobre todo granulocitos, y en ocasiones megacariocitos y precursores eritroides, proliferan de forma inapropiada. Después de un periodo variable de tiempo, que va desde meses a años, la mayoría terminan en un proceso leucemico agudo refractario.

ETIOLOGIA

En la mayoría de los casos, la causa no está clara, aunque las radiaciones ionizantes o la exposición prolongada al benceno se han asociado en algunos casos.

PATOGENIA

Los estudios de cinética de proliferación demuestran un aumento en la producción, así como una mayor supervivencia de los granulocitos en la LMC. También existe una tasa apreciable de muerte espontánea de las células leucémicas. Generalmente existe un aumento en el número de células formadoras de colonias en la médula ósea y un marcado aumento en estas células en la circulación, como se demuestra en las técnicas de cultivo *in vitro* en agar. Existe un activo intercambio de células leucémicas entre médula ósea, sangre y bazo. En algunos casos se produce oscilaciones espontáneas del recuento de leucocitos, lo que sugiere algún mecanismo de control de retroacción residual.

CARACTERÍSTICAS CLINICAS

La LMC es típicamente una enfermedad de adultos jóvenes o de edad mediana, pero que puede ocurrir a cualquier edad, algunas de las quejas más frecuentes al principio son,

fatiga, sudoración, indigestión y malestar en el cuadrante superior izquierdo, aunque a veces no

existen síntomas. En ocasiones lo que lleva al paciente

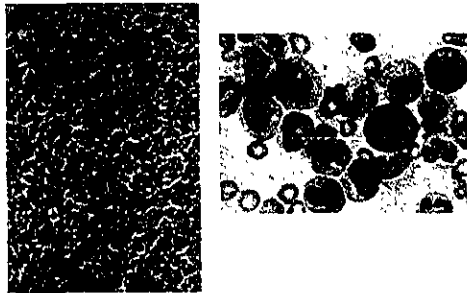
al médico son el dolor abdominal (por infarto esplénico) , los síntomas de anemia , un ataque de gota secundaria, o manifestaciones hemorrágicas (en relación con la disfunción plaquetana) tras un tratamiento dental. Generalmente existe una moderada o intensa esplenomegalia, aunque en las fases crónicas no son frecuentes las adenopatías. Cuando existen, pueden indicar que la fase blástica a comenzado o que existe un segundo trastorno, hay que tener en cuenta que la infiltración granulocítica de los nódulos linfáticos puede confundirse en la biopsia con un linfoma. Puede existir también hepatomegalia y dolor óseo, la fiebre es poco frecuente



DATOS DE LABORATORIO

El recuento de leucocitos en sangre periférica suele ser de 50 000 y puede alcanzar varios centenares de miles. Existe una proliferación de neutrófilos, células de banda, metamielocitos y mielocitos, con una cantidad relativamente pequeña de promielocitos y blastos en la fase crónica. Los eosinófilos y los basófilos están aumentados, a veces tanto como para justificar el nombre de leucemia eosinofílica o basofílica. El recuento plaquetario puede ser alto, bajo o normal. EN algunos casos la trombocitosis es el problema más importante del tratamiento, produciendo hemorragias o coagulación. El hematócrito puede ser normal, ligeramente aumentado o disminuido. La anemia, si existe, puede ser normocrómica o normocítica. La médula ósea es hipercelular con un espectro de elementos granulocíticos; los megacariocitos pueden estar muy aumentados también. La biopsia medular puede mostrar cantidades variables de tejido fibroso. Un hallazgo característico demostrable en aproximadamente en el 85 % de los casos de las preparaciones medulares y de los granulocitos inmaduros de la sangre periférica es el

cromosoma Philadelphia, una delección de uno de los brazos mayores del cromosoma 22. El brazo que falta generalmente está translocado al cromosoma 9.



Recientemente se ha encontrado que esta translocación produce un gen híbrido y un producto proteico anormal que puede desempeñar un papel en la patogenia de esta entidad. Aunque esta translocación está presente en los granulocitos. Precursores eritroides y megacariocitos. No se encuentran en los fibroblastos de la piel o en las células

de la mucosa bucal lo cual indica que es más bien una alteración adquirida y no hereditaria. Curiosamente os pacientes que tienen LMC sin esta alteración suelen pasarla peor. Otro hallazgo definitivo en la mayoría de los pacientes con LMC es un índice de fosfatasas alcalinas leucocitarias (neutrofilo) bajo o nulo. Con el tratamiento o con las infecciones secundarias, la PAL de la LMC puede aumentar hasta el valor normal; los neutrofilos viejos tienden a contener menos enzimas que los nuevos.

El ácido úrico sérico pretratamiento suele estar aumentado, al igual que el nivel de la vitamina B12 sérica, está última como consecuencia de un aumento en la transcobalamina 1, una de las proteínas de unión de la vitamina B12. Este aumento es el resultado del recambio metabólico mayor de los leucocitos en este trastorno. En contraste con la leucemia aguda y la LLC, las células leucémicas de LMC son funcionales, siendo responsables por ello de la baja incidencia de infecciones y el curso relativamente benigno de la fase crónica.

DIAGNOSTICO

En el paciente típico de mediana edad con esplenomegalia, un recuento leucocitario de 200.000, incluido un espectro de granulocitos maduros e inmaduros, y un índice de PAL bajo, el diagnóstico no es difícil. De cualquier manera, hay que realizar un análisis cromosómico, ya que tiene un valor diagnóstico (si es positivo) y pronóstico (si es negativo) muy importante.



La biopsia de la médula ósea puede ser útil para demostrar una hiperplasia extrema y fibrosis. Las principales fuentes de confusión son las mielofibrosis con metaplasia mieloide (M M M) y las reacciones leucemoides. En ocasiones aunque es raro, se presentan dudas diagnósticas con la policitemia vera y otros trastornos mieloproliferativos, los pacientes con M M M tienden a mostrar recuentos leucocitarios más bajos, pero verdadera esplenomegalia masiva, fibrosis medular más extensa e índices de PAL mayores, y en ellos no se encuentran alteraciones cromosómicas consistentes. Una reacción leucemoide debe ser la respuesta a un proceso subyacente como una infección o un carcinoma, que por sí mismo no produce organomegalia o cambios medulares, a excepción de hiperplasias, y debe asociarse con un análisis cromosómico normal y un índice PAL alto. En ocasiones, ninguno de los hallazgos iniciales es aclaratorio, caso en el que es mejor proceder a una exploración cuidadosa antes de realizar un diagnóstico apresurado.

TRATAMIENTO

No es conveniente dar la dosis de los fármacos, ya que estos y los protocolos del tratamiento se están estudiando constantemente y sus usos se restringen a los especialistas.



El tratamiento de elección en la LMC son los agentes alquilantes, especialmente el busulfán, la fase crónica de la LMC puede tratarse con engañosa comodidad mediante el busulfán. Incluso pacientes que se niegan a tener síntomas a menudo mejoran tras comenzar el tratamiento, de todas maneras todos los pacientes deben de ser subtratados con este fármaco, en corto periodo de tiempo, el busulfán es engañoso debido a su prolongada toxicidad medular. El efecto tóxico hematológico puede ser lento en su presentación (semanas o meses), pero, una vez establecido, puede poner en riesgo la vida y es lento de resolver. Durante el periodo de tratamiento diario es esencial la reducción frecuente de la dosis conforme el paciente responde; el tratamiento debe interrumpirse

antes de que los recuentos celulares alcancen la normalidad para no sobrepasar el nivel peligroso del tratamiento y producir aplasia medular. A largo plazo puede aparecer fibrosis pulmonar, atipias citológicas y un síndrome de tipo addisoniano con debilidad, hipotensión e hiperpigmentación, lo más importante es que la supervivencia no se prolonga de forma significativa aunque mejora con frecuencia la calidad de vida, en la mayoría de los casos, en los que recurren la leucocitosis y la esplenomegalia, se recomienda el tratamiento intermitente con busulfán. Solo en casos seleccionados o cuando está muy avanzada la enfermedad, se recomienda el tratamiento de mantenimiento a largo plazo. La hidroxiurea tiene un efecto rápido que también es rápidamente disipado; es útil para reducir con rapidez los recuentos celulares, pero requiere frecuentes monitorizaciones para ajustar la dosis. La tioguanina es útil en ocasiones. La radiación esplénica puede producir remisión hematológica por un efecto <abscopal> o remoto que no se conoce bien. También se ha utilizado el fósforo radiactivo intravenoso, incluso aunque los recuentos celulares, la hiperplasia medular y la esplenomegalia mejoren espectacularmente con el tratamiento, los análisis cromosómicos repetidos de la médula en casos de cromosoma

Philadelphia positivo muestran este marcador celular en abundancia; es decir, la magnitud de la muerte celular leucémica ha sido mínima a pesar de la aparición de remisión, que debería llamarse mejor pseudoremisión. Más aun, la presentación de la fase blástica o <maligna> no se retrasará.

Como no se consigue una remisión completa real y la fase acelerada no se altera, no es raro que no se haya mejorado la duración de la supervivencia.

Recientemente se ha demostrado que el α -interferón produce una mejora tanto hematológica como citogénica en algunos pacientes. Si prolonga o no la vida del paciente queda por determinar. Cuando se dispone de un donante útil, hay que contemplar un trasplante de médula ósea, ya que se han conseguido remisiones prolongadas con un cariotipo normal.

Una vez que el paciente se encuentra en fase blástica, la leucemia suele ser bastante resistente al tipo de tratamiento empleado en la LMA. Sin embargo, una minoría de pacientes muestran una respuesta temporal a una combinación de vincristina y prednisona. Esto corresponde con la curiosa observación de que un 30 % de las LMC blásticas tienen características celulares de linfoblastos más que de mieloblastos. Presumiblemente, la transformación leucémica en estos casos está ocurriendo en células

primitivas que se adelantan en su diferenciación a líneas mieloides y linfoides. La esplenectomía en la fase blástica es útil en ocasiones, pero tiene una alta tasa de complicaciones en algunas series, se discute mucho su valor en la fase crónica.

PRONOSTICO

El paciente típico responde bien al tratamiento intermitente durante 3 o 4 años, momento en el que se hace cada vez más difícil controlar el recuento leucocitario, el recuento plaquetario o el dolor recurrente del cuadrante superior izquierdo (infartos esplénicos), los cariotipos seriados se hacen cada vez más extravagantes. El inicio de la fase blástica, que es prácticamente indistinguible de una leucemia aguda, a excepción que es refractaria al tratamiento, puede estar presidido por la fiebre, infiltrados cutáneos o adenopatías. La fase aguda dura semanas o meses, la <crisis blástica> fulminante con leucocitos extrema, accidentes cerebrovasculares o insuficiencia pulmonar, es más frecuente que una metamorfosis o transformación gradual que acontece durante varios meses. Algunos

pacientes mueren por insuficiencia medular con fibrosis medular extensa, los efectos tóxicos de los fármacos u otras causas sin haber entrado en fase aguda, pero la mayoría de los pacientes presentan una transformación blástica tarde o temprano.

LEUCEMIA LINFOCITICA CRÓNICA

DEFINICION

La LLC es una proliferación monoclonal de linfocitos maduros con vida prolongada que se acumulan en la médula ósea, sangre y tejidos linfoides de algunos adultos. En general, aunque no invariablemente, acorta la esperanza de vida.

ETIOLOGIA

La causa de la LLC es desconocida, en contraste con las leucemias mieloides no se han complicado ni radiaciones ionizantes, ni productos químicos. No se ha demostrado tampoco una causa vírica. Se ha registrado una cierta incidencia familiar, aunque de forma rara, los defectos inmunitarios pueden desempeñar un papel importante.

PATOGENIA

Puede verse un a profusión de linfocitos infiltrando la médula ósea, nódulos linfáticos, bazo e hígado, aunque el grado de infiltración en el momento del diagnóstico es variable. También pueden afectarse otros tejidos , pero en principio nunca el SNC. El aspecto histológico es el de un linfoma linfocítico bien diferenciado.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El paciente típico es un hombre de 60 años de edad que se queja de fatiga y generalmente dolor en los ganglios del cuello, axilas o ingles . A la exploración generalmente se encuentran adenopatías simétricas firmes no dolorosas en la mayoría de zonas ganglionares del cuerpo. El bazo suele estar aumentado de tamaño , aunque no de forma masiva, el hígado puede estar también aumentado de tamaño, algunos pacientes

no presentan signos ni síntomas, y la enfermedad se diagnóstica por una linfocitosis absoluta encontrada en ocasiones de una hemorragia habitual. A veces son los síntomas de anemia, hemorragia o infecciones recurrentes lo que hacen al paciente acudir al médico. Cuando existe fiebre, pocas veces es atribuible al proceso de la enfermedad , las causas suelen ser infecciones secundarias, en ocasiones pueden verse lesiones cutáneas de tipo específico (infiltrativas) o inespecífico.

Las infecciones con bacterias capsuladas (neumococos , haemophilus influenzae y estreptococos del grupo A) son frecuentes, presumiblemente debido a la incapacidad del paciente para producir anticuerpos .

DATOS DE LABORATORIO

En un adulto normal, el recuento linfocitario absoluto (porcentaje de linfocitos x recuento leucocitario normal) es de hasta 4.500.

Cuando el recuento linfocitario es de 100.000-200.000, la alteración se hace fácilmente aparente, pero por ejemplo un recuento leucocitario de 10.000 con un 60 % de linfocitos es problemático , a menos que pueda demostrarse la naturaleza monoclonal de la población linfocítica o la infiltración hística. El porcentaje de neutrófilos maduros en el recuento celular diferencial suele ser muy bajo, pero el recuento de neutrófilos absoluto puede ser

normal, excepto en fases avanzadas de la enfermedad o como consecuencia del tratamiento. El recuento plaquetario puede ser normal o estar ligeramente disminuido; la anemia grave puede ser resultado de una hemólisis autoinmune (prueba de Coombs, positiva) de hemorragias o de una fase muy avanzada en la enfermedad. La demostración de ácido úrico sérico puede ser normal antes del tratamiento, pero puede aumentar de forma importante con él. El examen de médula ósea es más confirmatorio que esencial para el diagnóstico, suele hallarse una profusión de linfocitos, la mayoría de ellos con aspecto maduro. La celularidad medular puede ser normal, pero en ocasiones se encuentra un <colapsamiento> con infiltrado leucocitario. El patrón de la infiltración ósea tiene valor pronóstico. Los niveles de inmunoglobulina sérica suelen ser con frecuencia bajos, y la respuesta de anticuerpos circulantes a la vacuna está alterada, aunque las reacciones de sensibilidad retardada frente a antígenos suelen estar intactas. También está alterada la transformación linfocitaria *in vitro* con mitógenos. La mayoría de pacientes presentan características de la superficie celular de un único clon de linfocitos B. Se han descrito pacientes con características de linfocito T. Las adenopatías hiliares,

mediastínicas o retroperitoneales pueden demostrarse con radiografías y escáneres apropiados. Puede encontrarse una paraproteína o crioglobulina sérica anormal.

DIAGNOSTICO

Un adulto con una marcada elevación del recuento linfocitario, sobre todo en asociación con adenopatías generalizadas y esplenomegalia, generalmente no presenta problemas diagnósticos. Otras causas de linfocitosis, como tos ferina, mononucleosis infecciosa y linfocitosis infecciosa, ocurren mucho más en la infancia o adolescencia. Puede existir una ligera linfocitosis en la tuberculosis, tirotoxicosis y enfermedad de Addison, pero los datos asociados deben ser distintivos. En todos estos procesos no neoplásicos, la proliferación linfocítica puede ser policlonal, cuando existen dudas, sobre todo con una modesta linfocitosis, hay que realizar el tipaje linfocitario. La confusión puede presentarse al diferenciar una LLC de un linfoma linfocítico bien diferenciado cuando existe un aumento mínimo de los linfocitos circulantes, aunque el tratamiento actual es similar. Se han descrito variantes en la LLC, como la leucemia celular crónica y la leucemia prolinfocítica.

TRATAMIENTO

Se dispone de varios tratamientos de valor limitado, que incluyen corticosteroides alquilantes como el clorambucil, y radiaciones ionizantes. Existe mucha controversia sobre si deben tratarse los pacientes asintomáticos, pues éstos presentan a menudo un curso benigno durante meses o años, ya que el tratamiento pueda tener complicaciones y efectos secundarios y no siempre se mejora supervivencia. Una clasificación por estadios clínica muy acertada, que va de cero a estadio IV, es la siguiente: estadio 0, solo linfocitosis; estadio I, linfocitosis más adenopatías; estadio II, lo anterior más esplenomegalia y/o hepatomegalia; estadio III, existe, también, anemia, y estadio IV, existe, además, trombocitopenia. Hay una gran diferencia en la supervivencia entre los pacientes de los primeros y últimos estadios. Los esfuerzos actuales van dirigidos a la enfermedad avanzada, ya que el pronóstico de estos casos con tratamiento casual es relativamente malo. Empleando clorambucil más prednisona es posible obtener una respuesta en la mayoría de los pacientes. Por desgracia, las respuestas rara vez son completa cuando se valoran con parámetros inmunológicos y hematológicos, y con una respuesta parcial la

supervivencia no se prolonga. Las masas de nódulos pueden remitir espectacularmente con radioterapia localizada, cuando la respuesta al tratamiento sistémico es inadecuada.

Se han defendido una gran variedad de esquemas de dosis de clorambucil y prednisona; de forma típica, el clorambucil y prednisona; de forma típica, el clorambucil se administra a diario a largo plazo, aunque puede usarse un bolo del fármaco cada 15 días. Actualmente se usan varios protocolos intermitentes de prednisona; es importante evitar las dosis diarias, siempre que sea posible, debido a las ya conocidas complicaciones del tratamiento prolongado con esteroides, sobre todo en un grupo de pacientes que ya presentan múltiples defectos de la inmunocompetencia, actualmente no se recomienda el tratamiento para los pacientes asintomáticos de la primera fase. Los recuentos linfocitarios altos no se asocian *per se* con el problema de la leucocitosis aguda que se presenta en la leucemia aguda, pero la leucocitosis extrema (varios centenares de células por milímetro cúbico) puede ser una indicación de tratamiento. Los pacientes con enfermedad en estadios avanzados progresiva y sintomáticos deben ser sometidos a un estudio terapéutico durante al menos 6 meses, la respuesta máxima puede recurrir por lo menos varios meses, la duración óptima del tratamiento no está clara. Pero hay que evitar el tratamiento indefinido debido a los potenciales efectos carcinógenos del tratamiento con alquilantes, los pacientes cuya leucemia progresa tras una remisión no mantenida pueden volver a responder, aunque al final se desarrollan resistencias frente a los agentes estándar. Otros

fármacos han mostrado por lo general resultados decepcionantes tras el fracaso con clorambucil y prednisona. Se están estudiando la pentostatina(desoxicoformicina) y el interferón.

PRONOSTICO

La LLC puede ser indolente o progresivamente rápida en el curso de varios meses con deterioro hamatológico e infecciones recurrentes, en último termino, fatales, se han registrado casos de transformación blástica, pero ello es raro. La incidencia de enfermedades malignas está aumentada.

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad y de la calidad de respuesta al tratamiento. La longevidad puede variar de 19 meses en el estadio IV a más de 12 años en el estadio I.

LEUCEMIA EN RELACION CON LA ODONTOLOGIA

DATOS BUCALES (REVISION DE LITERATURA)

En la odontología la literatura referente a la leucemia está saturada de discrepancias: El informe sobre la frecuencia de manifestaciones bucales en todas las leucemias varia de 18 a 80 %. Tal magnitud de variación se debe a factores como:

- a) Discrepancias en la clasificación
- b) Términos tales como manifestaciones bucales, signos bucales, etc.
- c) Edad manifestada por los pacientes
- d) Datos bucales en comparación con los datos posdiagnóstico.

Love (1936) estudió a 152 pacientes pero no específico la clase de leucemia, si era aguda o crónica. Encontró cambios bucales en 54% de los sujetos. EN 23 % observó hemorragia gingival, ulceraciones bucales en 18 % y petequias en el 5%.

fármacos han mostrado por lo general resultados decepcionantes tras el fracaso con clorambucil y prednisona. Se están estudiando la pentostatina(desoxicoformicina) y el interferón.

PRONOSTICO

La LLC puede ser indolente o progresivamente rápida en el curso de varios meses con deterioro hamatológico e infecciones recurrentes, en último termino, fatales, se han registrado casos de transformación blástica, pero ello es raro. La incidencia de enfermedades malignas está aumentada.

El pronóstico depende del estadio de la enfermedad y de la calidad de respuesta al tratamiento. La longevidad puede variar de 19 meses en el estadio IV a más de 12 años en el estadio I.

LEUCEMIA EN RELACION CON LA ODONTOLOGIA

DATOS BUCALES (REVISION DE LITERATURA)

En la odontología la literatura referente a la leucemia está saturada de discrepancias: El informe sobre la frecuencia de manifestaciones bucales en todas las leucemias varia de 18 a 80 %. Tal magnitud de variación se debe a factores como:

- a) Discrepancias en la clasificación
- b) Términos tales como manifestaciones bucales, signos bucales, etc.
- c) Edad manifestada por los pacientes
- d) Datos bucales en comparación con los datos posdiagnóstico.

Love (1936) estudió a 152 pacientes pero no especifico la clase de leucemia, si era aguda o crónica. Encontró cambios bucales en 54% de los sujetos. EN 23 % observó hemorragia gingival, ulceraciones bucales en 18 % y petequias en el 5%.

Por otra parte Resch (1940) informó sobre 172 pacientes en quienes observó 18% de manifestaciones bucales. Encontrando que la hipertrofia gingival es más común en las formas linfocíticas y monocíticas.



Así mismo Kirshbam(1943) no diferenció datos entre leucemias agudas y crónicas. En estudio de 123 pacientes, observo en 22% de estos ulceraciones bucales y en 20% hemorragia gingival.

Southam (1951) comunicó datos bucales de 172 pacientes con leucemia aguda. Las llagas bucales fueron la queja inicial en 6% encontrándose sólo en leucemia agranulocítica o monocítica. Hipertrofia gingival se encontró en 10 % y ulceraciones bucales en 12 %.

Más aún , Sinrod (1957) revisó los registros de 99 pacientes con leucemia e informó que 55% con leucemia aguda, ingresaron al hospital con manifestaciones bucales evidentes, que incluían diátesis hemorrágica, hipertrofia y dolor gingival. Además en 69% de pacientes se encontró adenopatía en cabeza y cuello.



Duffy y Driscoll (1958) encontraron que en un 80% de pacientes en algún momento de la evolución de dicha patología, se presentan manifestaciones bucales de leucemia, por ejemplo, gingivitis ocurrió en 53 %, hipertrofia gingival en 48 %, hemorragia en 42%, úlceras en 39% y petequias en 37%. Roath (1946) estudió 580 pacientes y encontró manifestaciones bucales en un 20 %.

Lynch y Ship (1967) estudiaron a 155 pacientes con manifestaciones bucales iniciales de leucemia. En la población estudiada, más de 77% de las leucemias estudiadas eran del tipo granulocítico. Así mismo encontraron petequias y equimosis en 35.6%, anomalías gingivales en 33.3%, úlceras en 26% y hemorragias en 17.7%. De los pacientes 58% presentó una o más manifestaciones, cabe señalar que en los datos obtenidos, los signos bucales sugerentes de leucemia se encontraron con más o menos, la misma frecuencia que los signos sistémicos, más de la mitad de pacientes con signos bucales de leucemia, carencia de síntomas sistémicos.

White (1970) estudió 34 niños con leucemia linfocítica y monocítica aguda, concluyendo que en oposición con la literatura pasada referentemente a todos los tipos y todos los grupos de edad, los niños con leucemia linfocítica aguda no suelen presentar lesiones gingivales graves, considerando que la gingivitis presente, no hace pensar al cirujano dentista en leucemia

Curtis (1971) estudió 292 pacientes, en base sólo a los datos bucales el 12% de todos los pacientes sin tratar de este estudio, tenían evidencia suficiente para considerar discrasia sanguínea. Sólo en 35% de todos los niños sin tratar se encontró hipertrofia gingival, el signo más evidente de leucemia. Por tanto Curtis concluye que el bajo índice de manifestaciones bucales pronunciadas en leucemia infantil se debe, en especial, a la frecuencia de leucemia linfoblástica aguda.

Relacionada con las manifestaciones más frecuentes y notables la leucemia monocítica ha sido el tema de por lo menos la mitad de todas las publicaciones sobre las manifestaciones bucales de leucemia

FrorKner (1934) encontró que 80% presentaba lesiones bucales de leucemia y consideró que la inflamación importante de la encía, generalmente con ulceraciones y necrosis es característica de la leucemia monocítica aguda

Así mismo Osgood (1937) observó que la inflamación gingival era la característica más constante de leucemia monocítica, presente en 80% de sus 88 casos.

Boggs(1962) encontró que 34% de sus 67 casos estudiados con leucemia monocítica, presento manifestaciones bucales.

Lynch y Ship (1967) concluyen que aunque la leucemia monocítica es la que manifiesta las lesiones bucales más pronunciadas, el numero reducido de casos publicados y la variedad en cuanto al criterio para realizar el diagnóstico de leucemia monocítica impiden fundamentar el argumento.

DATOS RADIOGRAFICOS

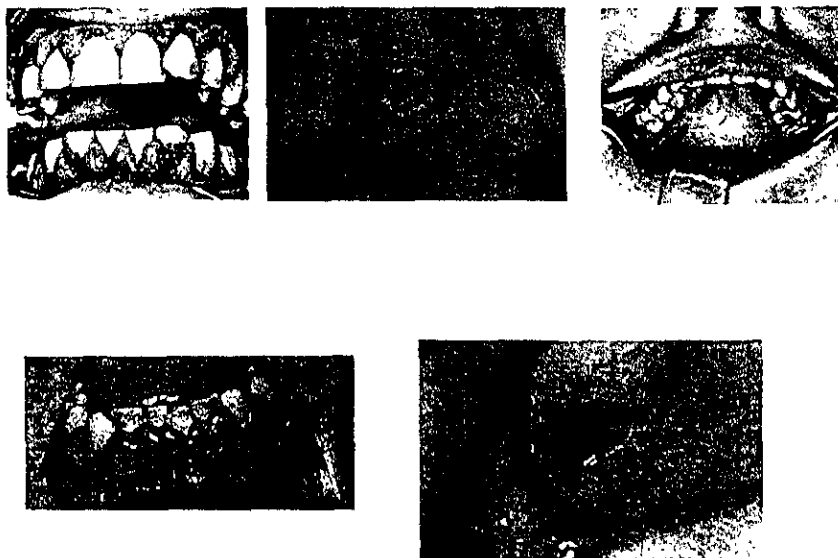
En la literatura odontológica, los cambios radiográficos en los maxilares de niños con leucemia aún no están bien documentados. Bender (1944) al comentar sobre las anomalías de lámina dura, en patología sistémica, afirma que las alteraciones sistémicas óseas, alrededor de la cavidad bucal son infrecuentes en los casos de leucemia.



Curtis (1971) encontró que la destrucción del hueso cortical, formador de las crestas de los dientes y alveolos en desarrollo en los dientes por erupción, aparece con frecuencia inesperada en las radiografías dentales panorámicas de niños con leucemia. De los 132 pacientes con patología activa, las radiografías de 83 demostraron una destrucción obvia de crestas y lámina dura.

MANIFESTACIONES BUCALES

Las alteraciones patológicas en la cavidad bucal como consecuencia de la leucemia fueron comunicadas en el 75% de los adultos y 29% de los niños con leucemia. La menor incidencia de manifestaciones bucales de leucemia en niños puede atribuirse en parte al diagnóstico en edad temprana y al alto porcentaje de LLA en los niños. La incidencia pico de LLA es a los 3 años de edad cuando las alteraciones preexistentes inflamatorias y degenerativas son comparativamente menos frecuentes.



Las entidades patológicas en la cavidad bucal o alrededor de ella fueron comunicadas en todos los tipos definidos de leucemia y no está exento ningún tipo etario. Sin embargo se observan con más frecuencia en las leucemias agudas que en las formas crónicas de la enfermedad, Los hallazgos bucales sugerentes de leucemia también son más frecuentes en las leucemias no linfocíticas.

Las anomalías orales informadas con más frecuencia como atribuibles al proceso leucémico incluyen linfadenopatía regional, petequias y equimosis de la membrana mucosa, hemorragia gingival, hipertrofia gingival, palidez y ulceraciones no específicas. Otro hallazgo común es el agrandamiento bilateral de las glándulas lagrimales, denominado síndrome de Mikuliez.

Las manifestaciones que se observan ocasionalmente son las parálisis de nervios craneanos, parestesias de labios y mentón, odontalgias, dolor mandibular, dientes flojos, dientes extruidos y estomatitis gangrenosa. En casos graves el infiltrado leucémico y la

infección bacteriana generan lesiones necróticas fulminantes, o lesiones del tipo noma. Es necesario establecer el diagnóstico diferencial de esta enfermedad, con la agranulocitosis y la gingivitis ulceronecrosante aguda.

Cada uno de estos hallazgos han sido informados en todos los tipos de leucemia. La linfadenopatía regional es el hallazgo comunicado con más frecuencia, las anomalías

gingivales, que incluyen hipertrofia y hemorragias, son más comunes en pacientes con leucemia no linfocítica mientras que las petequias y la equimosis son comunes en la LLA.

Tal como las manifestaciones sistémicas de la leucemia, las alteraciones bucales pueden atribuirse a la anemia, agranulocitopenia y trombocitopenia, todas ellas como resultado del reemplazo de los elementos normales de la médula ósea, por células indiferenciadas o de la invasión directa de los tejidos por estas células leucémicas por lo que su aparición en la sangre periférica en grandes cantidades puede llevar a cabo en su estasis en los vasos pequeños. La consecuente anoxia de los tejidos produce áreas de necrosis y ulceración que una persona con granulocitopenia pueden infectarse fácilmente por microorganismos orales oportunistas.

Una persona con trombocitopenia, al haber perdido la capacidad de mantener la integridad vascular, está propensa a tener hemorragias espontáneas, por lo tanto, el odontólogo debe investigar la presencia de signos y síntomas de anemia, o de alteraciones de la serie blanca en los pacientes que acuden para tratamiento dental. Un paciente que por ejemplo, presente signos y síntomas clásicos de anemia o de leucemia, debe ser remitido directamente a su médico.

Si presenta signos y síntomas menos sugestivos debe ser sometido a un cribaje adecuado mediante las pruebas de laboratorio. El cribaje debe incluir recuento y fórmula leucocitaria, un frotis para la morfología celular, valores de hemoglobina o de hematocrito y un recuento plaquetar.

Los pacientes leucémicos no detectados pueden presentar serios problemas hemorrágicos tras una manipulación quirúrgica, Así mismo también pueden presentar

problemas de cicatrización de las heridas y están muy dispuestos a las infecciones post-quirúrgicas

Por ello es muy importante que el odontólogo se esfuerce en identificar a estos pacientes antes de iniciar cualquier tratamiento dental.

HIPERTROFIA GINGIVAL

La hiperplasia gingival, que puede ser uno de los aspectos más constantes de la enfermedad por lo regular es generalizada y varía su intensidad.

La encía pierde su contorno y textura normales, cambiando su aspecto por el de pantanoso de color rojo oscuro, las papilas interdentes son hiperplásicas, edematosas, rojo-azuladas y de forma roma, se describen diversos grados de inflamación gingival ulceración y necrosis. La encía aparece hinchada y enrojecida, sangra fácilmente, por la infiltración de células leucémicas a lo largo de los vasos, la hemorragia gingival será normal y su control será muy difícil.

El aspecto clínico e histológico de la encía indica cambios degenerativos, lo que indica que este tejido es más susceptible a la infección bacteriana y su gravedad exagera el estado leucémico .

Con frecuencia, el tejido hipertrófico alcanza la superficie de oclusión de los dientes y . puede haber hemorragia submucosa o no, los enfermos pueden padecer gingivitis marginal crónica.

ABSCESOS PERIAPICALES

La infiltración de células leucémicas a lo largo de los vasos puede ocasionar la estrangulación del tejido pulpar dando lugar a los "abscesos" de la pulpa los cuales son espontáneos a consecuencia de la infección o áreas focalizadas de necrosis por licuefacción en la pulpa de dientes clínicamente y radiográficamente sanos.

Estos pacientes se quejan a veces de dolor intenso sin causa clínica aparente cabe también encontrar fístulas.

MUCOSITIS (ULCERAS EN BOCA)

Las lesiones son resultado de invasión bacteriana debida a la leucopenia grave o atrofia de la mucosa , causada por el efecto directo de los fármacos quimioterapéuticos en las células epiteliales.

Estas manifestaciones frecuentemente son muy dolorosas en los niños por la gran dificultad para comer. Además de que pueden actuar como un foco de infección por la inmunosupresión que se tiene, sin embargo desaparecen en pocos días

En un paciente, leucémico los traumatismos pueden dar como resultado lesiones ulcerosas especialmente a lo largo del borde lateral de la lengua y la mucosa vestibular.

CANDIDIASIS

La candidiasis se observa de manera casi universal en pacientes leucémicos hospitalizados bajo tratamiento con quimioterapia; es importante recordar que este grupo de pacientes a menudo aparecen las lesiones ocasionadas por microorganismos inusuales (*Pseudomonas* y *Klebsiella*). En los niños es habitual ya que son esencialmente susceptible a esta infección fúngica a causa de :

- a) Debilitamiento físico general
- b) Inmunosupresión
- c) Antibióticoterapia prolongada
- d) Quimioterapia
- e) Mala higiene oral.

MOVILIDAD DENTAL

La infiltración de células leucémicas en el periostio del diente produce rápidamente grados variables de movilidad y aflojamiento causado por necrosis del ligamento periodontal.

LESIONES ESQUELÉTICAS

Se producen por la infiltración leucémica de los huesos, el hallazgo más frecuente es una osteoporosis generalizada causada por el agrandamiento de los conductos de Havers y de Volkmann. Las lesiones osteolíticas resultantes de áreas focales de hemorragia y necrosis, que llevan a pérdidas de hueso trabecular las cuales son habituales.

Los cambios radiográficos que se generalmente presentan los pacientes en la leucemia, son el registro de alteraciones en los maxilares, aunque no se ven en las radiografías apicales en el 62.9 a 63% de los niños con leucemia activa aguda, al emplearse técnicas radiográficas panorámicas se evidencian lesiones esqueléticas, que consisten en la destrucción de las criptas de los dientes en formación, pérdida de la lámina dura, en su parte apical de la cripta del molar en desarrollo más distal, seguido en frecuencia por la de

CANDIDIASIS

La candidiasis se observa de manera casi universal en pacientes leucémicos hospitalizados bajo tratamiento con quimioterapia; es importante recordar que este grupo de pacientes a menudo aparecen las lesiones ocasionadas por microorganismos inusuales (pseudomonas y Klebsiella). En los niños es habitual ya que son esencialmente susceptible a esta infección fúngica a causa de :

- a) Debilitamiento físico general
- b) Inmunosupresión
- c) Antibiototerapia prolongada
- d) Quimioterapia
- e) Mala higiene oral.

MOVILIDAD DENTAL

La infiltración de células leucémicas en el periostio del diente produce rápidamente grados variables de movilidad y aflojamiento causado por necrosis del ligamento periodontal.

LESIONES ESQUELÉTICAS

Se producen por la infiltración leucémica de los huesos, el hallazgo más frecuente es una osteoporosis generalizada causada por el agrandamiento de los conductos de Havers y de Volkmann. Las lesiones osteolíticas resultantes de áreas focales de hemorragia y necrosis, que llevan a pérdidas de hueso trabecular las cuales son habituales.

Los cambios radiográficos que se generalmente presentan los pacientes en la leucemia, son el registro de alteraciones en los maxilares, aunque no se ven en las radiografías apicales en el 62.9 a 63% de los niños con leucemia activa aguda, al emplearse técnicas radiográficas panorámicas se evidencian lesiones esqueléticas, que consisten en la destrucción de las criptas de los dientes en formación, pérdida de la lámina dura, en su parte apical de la cnpta del molar en desarrollo más distal, seguido en frecuencia por la de

las criptas de premolares y caninos, ensanchamiento de los espacios periodontales y desplazamiento de los dientes y germen dentarios.

TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO DE PACIENTES CON LEUCEMIA

Antes de iniciar un tratamiento con un paciente leucémico debe consultarse al hematólogo u oncólogo o al médico de cabecera, debe obtenerse la siguiente información:

- 1) Diagnóstico médico primario
- 2) Pronóstico y curso clínico anticipado
- 3) Modalidades terapéuticas presentes y futuras
- 4) Estado de salud actual
- 5) Situación hematológica actual

También es importante establecer, por consulta por el médico cuándo será más propicio el tratamiento odontológico para citar de acuerdo con ello al paciente. Los procedimientos propuestos deben ser discutidos para determinar cuya primera revisión no se haya obtenido o uno que tenga recidiva, deben postergarse todos los tratamientos odontológicos. Sin embargo es esencial que todas las fuentes potenciales de infección sistémicas situadas en la cavidad oral sean controladas o erradicadas toda vez que sean reconocidas.

Los procedimientos rutinarios preventivos, restauradores y quirúrgicos usualmente pueden hacerse en pacientes con remisión completa aunque sometidos a quimioterapia. El momento en que dichos procedimientos pueden hacerse sin complicaciones dependerá de los agentes específicos administrados y del momento de la administración.

Antes de la sesión, de preferencia el mismo día, se obtendrá un recuento sanguíneo completo y recuento de plaquetas para confirmar que el paciente no está en riesgo desmedido de hemorragia para confirmar que el paciente no está en riesgo desmedido de hemorragia o infección. Un paciente que por lo menos 2 años ya no requiera quimioterapia, puede ser tratado de manera esencialmente normal. No es necesario un estudio sanguíneo antes de la consulta.

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. Con higiene oral incorrecta, tejidos periodontales enfermos presencia de irritantes locales, puede observarse hemorragia del surco gingival, cuando el recuento de plaquetas está entre 20.000 y 50.000/mm³. Esas manifestaciones se notan usualmente sólo después de la manipulación como durante el cepillado dental. Si hay menos de 20.000 plaquetas /mm³, todos los tejidos mucosos orales pueden mostrar evidencia clínica de hemorragia espontaneas, no debe hacerse ningún tratamiento odontológico en esas condiciones sin previa transfusión profiláctica de plaquetas, puede ser necesario interrumpir el uso del cepillo y sustituirlo con gasas humedecidas complementadas con frecuentes enjuagues con agua y sal.

IMPORTANCIA CLINICA DEL RECUESTO PLAQUETARIO

RECUESTO (células/mm ³)	SIGNIFICADO
200.000—400.000	Normal
50.000—100.000	Tiempo de sangría prolongado, pero el paciente podrá tolerar la mayor parte de los tratamientos de rutina
20.000—50.000	Moderado riesgo de hemorragia; diferir intervenciones quirúrgicas.
<20.000	Importante riesgo de hemorragia; diferir intervenciones odontológicas.

TRAMIENTO DENTAL INICIAL

Inmediatamente después del diagnóstico, el médico deberá enviar al paciente para el tratamiento dental preventivo e interceptivo, con el objeto de reducir las complicaciones bucales de la enfermedad y su tratamiento. Ya que la extensión de la expectativa de los

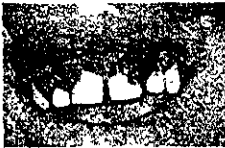
pacientes leucémicos por la quimioterapia moderna los ha llevado ahora a la categoría de aquellos que necesitan atención odontológica preventiva y de soporte.

Aparte de evitar las inyecciones, la conservación no presenta problemas especiales, el objetivo es mantener los dientes libres de sepsis. Y como la enfermedad es mortal, el odontólogo no debe pensar en el resultado a largo plazo del tratamiento, sino en reducir el malestar del paciente.

Se sugiere tener bien establecidos los controles médicos como tiempos de coagulación y sangrado, número de plaquetas, y de no contar con ellos, entonces es conveniente evitar cualquier tratamiento odontológico.

Inicialmente deben excavarse todas las lesiones cariosas abiertas hasta donde las circunstancias lo permitan, los ideales de extensión y buena forma deberán sacrificarse y se colocara material restaurativo intermedio u otro material o curación temporal o semitemporal.

Si se requiere usar anestesia local, deben administrarse antibióticos antes de la inyección y por varios días en el postoperatorio si hay granulocitopenia ($<5000/\text{ml}$).



TRATAMIENTO SISTEMICO

El tratamiento se puede dividir en .

- a) Corrección de la anemia
- b) Control de la hemorragia
- c) Prevención de la nefropatía por hiperuricemia
- d) Tratamiento de las infecciones.

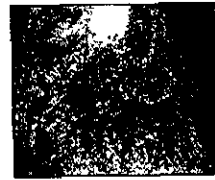
Lo anterior ha permitido un manejo más racional del paciente con leucemia, discriminar las etapas del tratamiento y emplear en cada una de ellas fármacos más adecuados.

Ya que el objetivo es disminuir las células leucémicas y permitir que las normales vuelvan a poblar la médula, a menudo está ayuda se complementa con radioterapia.

Los pacientes con leucemia pueden dividirse en grupos de pronóstico, es decir, bueno, promedio y malo con base en la edad y cuenta leucocitaria.

Otros regímenes farmacológicos usan la quimioterapia en forma secuencial, cíclica e intensiva, procurando modificar la cinética del ciclo celular de las células leucémicas y reducir una máxima destrucción inicial de células leucémicas.

El tratamiento eficaz causa en forma sistemática supresión médular grave lo que requiere tratamiento de sostén contra infecciones y episodios hemorrágicos.



La supervivencia promedio de los que reaccionan es de cerca de 2 ½ años. Aun se discute la necesidad de que el tratamiento sea de consolidación o de sostén después de la quimioterapia intensiva de inducción.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN

La sustitución de los elementos figurados de la sangre es esencial durante el tratamiento, se administran eritrocitos concentrados o sangre total, según este indicado por la hematimetría y del estado clínico del paciente. Las plaquetas se sustituyen con plasma rico en plaquetas o concentrados plaquetarios. Ha ocurrido una disminución importante de la incidencia de muerte por hemorragia.

La necesidad de plaquetas aumenta si hay fiebre, disminución rápida de las cuentas hemáticas y coagulación intravascular diseminada. Las plaquetas compatibles son más compatibles para producir un nivel plaquetario útil que las plaquetas seleccionadas al azar y no compatibles, que se destruyen con rapidez tan pronto como reacciona el sistema inmunitario.

El funcionamiento renal debe vigilarse con regularidad durante el tratamiento de la leucemia aguda. La hiperuricemia, que existe antes del tratamiento o aparece durante éste, debe corregirse para evitar lesión renal grave .

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

El trasplante de la médula ósea en la leucemia aguda se reservó en un principio a pacientes con enfermedad en la fase terminal y que no cede a la quimioterapia normal. La probabilidad de curación en una parte importante en niños con LLA tratados con quimioterapia a conducido al empleo de trasplante de la médula ósea en la segunda remisión y no en la primera; si bien esto constituye un tratamiento eficaz en muchos pacientes con LLA, las indicaciones de trasplante durante la primera remisión pueden ser mayores en aquellos que se consideran de "alto riesgo" a causa de edad con leucocitosis anterior al tratamiento o linaje linfoblástico.

En casos escogidos donde pueden encontrarse donadores adecuados compatibles, para los antígenos (por lo general familiares inmediatos del paciente) se realiza trasplante de la médula ósea. El donante ideal en la mayor parte de los casos, sería un gemelo idéntico sano o sea donante receptor singénicos.

En ciertos casos se hacen autólogos en los que la propia médula ósea del paciente se cultiva cuando este está en remisión , se conserva y retorna al paciente si ocurre una recidiva .

El paciente es preparado con quimioterapia extensa y con radiación de 1 000-2.000 rads corporal total, antes el trasplante, debido a las elevadas dosis de radiación que son necesarias, todo drente del que se sospeche deberá extraerse antes de la quimioterapia preparatoria En este tiempo no deben considerarse pulpotomías o pulpectomías Las lesiones canosas profundas, deben explorarse cuidadosamente y se restauran si no hay

exposición y si se prueba que la pulpa es normal. Si las condiciones no son ideales, los dientes deben extraerse, hablando en general no debe estimularse la higiene oral en estos pacientes.

Es posible que toleren los enjuagues bucales que contienen Nistatina, Anfotericina B o Clorhexidina, y deberán usarse si están disponibles. Las ulceraciones orales se presentan 90-95 % de los pacientes después del trasplante; la aplicación paliativa o anestésico tópico, proporcionará alivio temporal para estas lesiones dolorosas. La Xilocaína, el Orabase y Elíxir de Benadryl, parecen ser eficaces.

Conforme el injerto de médula ósea se ubica y empieza a producir células sanguíneas útiles disminuyen numerosos síntomas relacionados con la pancitopenia. Sin embargo, una complicación adicional en los trasplantes de médula ósea es la enfermedad injerto-versus-huésped (EIVH) en la que la médula ósea inmunocompetente del donante rechaza al huésped receptor.

En todo caso, la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad grave durante el trasplante de médula ósea y después de él es la infección. El uso de medios ambientes protegidos, como las islas esterilés y las habitaciones con flujo aéreo laminar decrece el potencial de infección por fuentes exógenas.

PROBLEMAS PSICOLOGICOS

Al enfrentarse a una enfermedad terminal, tanto el paciente como el personal de la clínica se ven envueltos en problemas emocionales. Es evidente que no existen reglas bien definidas o aun pautas, cuando se trata a un paciente que está muriendo o a su familia. El enfoque más realista es demostrar que comprende las complicaciones médicas de la enfermedad y que se preocupa por el paciente y por su familia.

CONCLUSIONES

Padecimientos que siempre se han manejado con demasiado hermetismo, o se han asociado a poderes paranormales; que han sido objeto de controversia e investigación profunda a través de los siglos. Pueden ahora tener una explicación amplia y franca de como se efectúa y evoluciona, de los signos y síntomas que está patología implica. Los avances en materia de tratamientos, alternativas del mismo controles que se deben seguir pronósticos, en fin toda una gama de posibilidades reales en cuanto al avance de la lucha de padecimientos mieloproliferativos.

El odontólogo implicado en la rama de la salud pública, deberá de aportar tratamientos oportunos soluciones reales a padecimientos reales, tendrá que tomar el papel que le corresponde, en la gran escala que al tratamiento mismo le implica.

Es importante enfatizar, a los padres y médicos, la necesidad del tratamiento dental profiláctico para el paciente con leucemia, mientras está se encuentra en remisión. Tal tratamiento debe de consistir en las medidas necesarias para que las encías periodonto y dientes, se encuentren en un estado optimo de salud. Lo más importante es acentuar la odontología preventiva.

El proposito de está tesina es aportar una revisión del significado de las aplicaciones de la medicina a la odontología. No intentando abarcarlo todo, sino proporcionar una visión clara y una apreciación de los problemas médicos.

Es muy importante por lo tanto para el odontólogo hoy el identificar a los pacientes con la patología asociada para mejorar la seguridad del paciente y el éxito del tratamiento.

AGRANULOCITOSIS

Reducción intensa de los leucocitos granulados como consecuencia de procesos inflamatorios y trastornos de la médula ósea.

AGRANULOSO

Con pocos gránulos.

ANTIGENICO

Que actúa como un antígeno, es decir, que provoca la formación de anticuerpos.

ANOMALIA

Desviación cuantitativa o cualitativa de la regla o norma.

ANOXIA

Concentración totalmente inadecuada de oxígeno en los tejidos, inferior a las necesidades fisiológicas.

ALQUILANTE

Sustancia que introduce grupos alquilo en compuestos orgánicos.

BASOFILO

Afinidad por los colorantes básicos.

BIPOTENCIAL

Que muestran las estructuras biológicas principalmente como potencial de membrana en reposo y potencial de acción.

BUSULFANO

Antineoplásico del grupo de los alqui-sulfonatos con efecto mielosupresor. Se emplea en el tratamiento de LMC.

CARIOTIPO	Conjunto y disposición de los cromosoma en la metafase de la mitosis.
CATARRAL	Relativo al catarro.
CITOGENETICA	Rama de la genética que se ocupa de las relaciones causales entre los síntomas hereditarios puramente fenomenológicos y las estructuras, procesos de distribución y modificación de los cromosomas.
CITOQUIMICO	Aplicación de reacciones químicas y especialmente enzimáticas para la identificación de determinadas células en preparados histológicos.
CITOTOXICO	Tóxico celular que resulta lesivo para el organismo.
C.H.	Citometría hemática
CONGLOMERACIÓN	Reunión.
CLONAL	Clono. Cepa de células que descienden en cultivo o in vitro de una célula.
DISTENCION	Lesión generalmente dolorosa, provocada por el efecto de una tensión excesiva, que no ha llegado a desgarrar la estructura que afecta.
DOXORRUBICINA	Antibiótico de amplio espectro derivado la antraciclina de acción citostática, que se utiliza en terapia antineoplásica

EFECTOR	Cada una de las terminaciones nerviosas como las placas terminales motoras, que sirven para la transmisión de los impulsos nerviosos hasta los órganos o tejidos que efectúan dichos impulsos.
ELECTROLITICO	Pertenece a la electrolisis; destrucción por el paso de una corriente gálvana.
EPIXTASIS	Hemorragia procedente de los vasos de la mucosa nasal.
EQUIMOSIS	Hemorragia púrpura cutánea en una pequeña superficie aunque de tamaño mayor de la púrpura petequiral.
ERITROPOYESIS	Producción de eritrocitos por división mitótica y maduración a partir de formas jóvenes y maduras provistas de núcleo.
ERRADICACION	Eliminación total de una enfermedad o proceso morboso.
ESCARIFICACIÓN	Raspadura o puncionamiento cutáneos con fines diagnósticos preventivos.
ESPLENICO	Relativo al bazo.
ESTOMATITIS	Inflamación de la mucosa bucal.
EXACERBACION	Nuevo empeoramiento de una enfermedad incremento súbito en la gravedad de la sintomatología

FAGOCITICO	Pertenciente o relativo a los fagocitos.
FROTIS	Capà delgada aplicada sobre un portaobjetos para análisis microscopico de material biologico teñido o no sobre una superficie.
HEMATOCRITO	Parte del volumen total de hematíes que se encuentran en la sangre total expresado en % o bien como unidades SI en partes igual % X 0.01 valor (Hto).
HEMATOPOYESIS	Formación de los corpúsculos sanguíneos.
HIDROXIUREA	Derivado dela urea que impide la inclusión de la timina en el ADN.
HISTOGRAMA	Diagrama grafica de datos.
HOMOLOGIA	Igual.
IMPERATIVO	Forzoso, imperioso.
INCIPIENTE	Que comienza.
INMUNOCOMPETENTE	Capacidad para desarrollar con eficacia las reacciones inmunitanas.
INMUNOSUPRESION	Disminución o ausencia de las defensas frente a las infecciones.
IRRADIACION	Contaminación por sustancias radiactivas, lesión por radiación.
INSIDIOSO	Frecuencia

LEUCEMOGENO	Leucemogénesis
LEUCOPENIA	Leucocitopenia; disminución de la cifra de leucocitos en sangre periférica <400.000 u/l
LICUEFACCIN	Transición del estado gelatinoso habitual al estado sólido.
LINFOIDE	Semejante a la linfa.
LINFOPOYESIS	Formación de linfocitos.
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda.
LMC	Leucemia mieloide crónica.
MASTOCITO	También llamado célula cebada, mediadores inflamatorios que los liberan en las reacciones alérgicas de hipersensibilidad.
MEGALOBLASTO	Grado previo del megacariocito anormal procedente del Promegaloblasto que contiene ya hemoglobina.
MEGACARIOBLASTO	Célula de la médula ósea, agranulada, mononuclear, con forma previa del megacariocito
MERCAPTOPURINA	Inmunosupresor y citostático antimetabólico purínico inhibe la biosíntesis de los ácidos nucleicos

METOTREXATO	Es citostático e inmunosupresor.
MIELOIDE	Que denota relación con la médula ósea o que ostenta algunos de sus rasgos.
MIELOPOYESIS	Formación de médula ósea o de las células que la originarán.
MITOGENO	Sustancia que activa la mitosis, es decir, la proliferación de células.
MONOBLASTO	Célula madre hipotética de la serie de los monocitos.
POLIMORFONUCLEAR	Que presenta el núcleo en diversas formas.
PREDNISOLONA	Glucocorticoide sintético con efecto antiinflamatorio y antialérgico.
PROGENIE	Desarrollo de la célula germinal hasta la antimixis.
PLURIPOTENCIAL	Propiedad que poseen diversas células indiferenciadas especialmente las células embrionarias y esporas generativas o algunos tejidos.
RADIACION IONIZANTE	Radiación de alta energía rayos x y rayos gama, que entra en interacción para producir pares de iones en la materia.
REMISION	Reducción temporal de los síntomas de una enfermedad crónica pero sin alcanzar la curación plena.
TROMBOCITICA	Perteneciente o relativo a las plaquetas sanguíneas o caracterizado por ellas.

TROMBOCITOPENIA

Disminución del número de plaquetas
<150.000 /ul ; 150G/L.

TRANSFUSION

Acción de transfundir, lo cual es hacer pasar un líquido de u recipiente a otro.

VINCRISTINA

Alcaloide antineoplásico obtenido de la vinca

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ruiz argúelles G, J. "Fundamentos de Hematología" 1 a. Edición, Editorial Medica Panamericana, México , 1998 . p.p 180-208.
- 2.- Shirlyn B Mckenzie, "Hematología Clínica" Editorial El Manual Moderno, México 1991. p.p 10-23, 314-316.
- 3.- Nelson Waldo E., "Tratado de Pediatría" 2da. Edición Editorial Interamericana España 1992. p.p_ 1572-1574.
- 4.- Valenzuela H. Rogelio, "Manual de Pediatría". Décima edición, Editorial Interamericana, México 1995. P.p 598-604.
- 5.-Göran Koch, et. Col. "Odontopediatría enfoque clínico" Editorial Médica Panamericana Argentina, 1994, p.p 160,263,264.
- 6.- Denise M. Harmening, Ph D, "Clinical Hematology. And Fundamentals Of Hemostasis" F.A Davis Company, Philadelphia 1997, p.p 294-298.
- 7.-Stanley L. Robbins, M.D. "Patología Estructural Y Funcional" 4ta. Edición , Editorial Interamericana. Mc Graw-Hill 1990 p.p 668-774.
- 8.- Louis F. Rose, D.D.S. M.D "Medicina Interna En Odontología" Segunda Edición 1992 Salvat Editores. S.A. p.p390-400
- 9 - Genco J. Robert, "Periodoncia"_ Editorial Interamericana Mc Graw-Hill México 1993, p.p 265-267
- 10 - Carranza A. Fermin "Periodoncia Patología y Diagnóstico De Las Enfermedades Periodontales" Editonal Mundi, Buenos Aires Argentina p p 587-597
- 11 - "Diccionario Médico Roche" 1ra Edición, Editonal. Ediciones Doyma España 1993

- 12.- Nelson Linda, "Dental Considerations In Children With Leukemia" The compendium of continuing Education Vol V, No 7. July/August 1994 p.p 583-593.
- 13.- Shafer G. William, "Tratado de Patología Bucal" Editorial Interamericana, México 1990, p.p 771-776.
- 14.- William C. Michael, The journal of clinical pediatric Dentistry, "Childhood Leukemia and Dental Considerations" Vol 15, No. 3 1991, p.p 160-162
- 15.- Mc Donald A. George, "Atlas de hematología" Editorial: Médica Panamericana, España 1995, p.p 15-16.
- 16.- "Diccionario Médico de Dornald" 23. Edición, Editorial Interamericana Mc Graw-Hill Madrid 1989.
- 17.- Jack A. Pritchard. "Williams Obstetricia" 3ra. Edición. Editorial Salvat Editores S.A. 1993 p.p 565-567.
- 18.- Mayoral Correa Enrique "Diccionario de ciencias Médico Odontológicas" 4ta Edición, Editorial IPSO Editores. 1995.