

01421
202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

BLANCA VERÓNICA MEJÍA BALDERAS

No. 30-
[Signature]
DIRECTORA: MTRA. AMALIA CRUZ CHÁVEZ

MÉXICO D. F.

NOVIEMBRE 2003

A



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.

PAPÁ Y MAMÁ: LES AGRADEZCO CON TODO MI AMOR, RESPETO Y ADMIRACIÓN: TODO EL APOYO, CONSEJOS, Y MOTIVACIÓN QUE ME HAN BRINDADO PARA SEGUIR SIEMPRE ADELANTE. Y A QUE GRACIAS A USTEDES HE LOGRADO UNA DE MIS GRANDES METAS

A MIS HERMANOS Y A MI CUÑADA: TOTÍO, PATINE, JOEL Y ANGELICA LES ESTOY AGRADECIDA CON TODO MI CARIÑO YA QUE SIEMPRE ME SENTIDO CON RESPALDO INCONDICIONAL PARA LLEVAR A CABO TODOS MIS OBJETIVOS.

A MIS ABUELTOS, TÍOS Y PRIMOS: QUISIERO AGRADECERLES LA CORTESÍA Y EL APOYO QUE SIEMPRE ME HAN DADO.

A MIS AMIGOS Y EN ESPECIAL A AMÉRICA, ANGELICA, LIRIO Y SIGRID: GRACIAS POR QUE ME HAN DEMOSTRADO UNA VERDADERA AMISTAD, AL ESTAR CONTIGO, TANTO EN LAS BUENAS COMO EN LAS MALAS.

A LA MTRA. ANA LIA CRUZ CHÁVEZ: LE AGRADEZCO POR HABERME DIRIGIDO LA TESTA, HABERME COMPARTIDO SUS CONOCIMIENTOS Y HABERME DADO SU TIEMPO TAN VALIOSO DURANTE EL SEMINARIO DE PARODONCIA.

A LOS PROFESORES DE LA FACULTAD DE ODONTOLÓGIA Y EN ESPECIAL A LOS DEL DEPARTAMENTO DE PARODONCIA: LES AGRADEZCO QUE ME HAYAN BRINDADO SUS CONOCIMIENTOS, PARA LLEVARLOS A CABO HOY Y EN EL FUTURO.



ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN.

CAPÍTULO 1.

TEJIDO HEMATOPOYÉTICO.

	Pág.
1.1. Definición.....	3
1.2. Tipos.....	3
1.3. Composición de la sangre.....	4
1.3.1. Suero y Plasma.....	4
1.3.2. Citología.....	4
1.4. Morfología normal de las células de la médula ósea.....	7
1.5. Citometría hemática.....	9

CAPÍTULO 2.

LEUCEMIA. GENERALIDADES.

2.1. Aspectos Históricos.....	13
2.2. Definición.....	14
2.3. Etiología.....	14
2.4. Incidencia.....	15
2.5. Clasificación.....	16



CAPÍTULO 3.

LEUCEMIA AGUDA.

3.1. Definición.....	19
3.2. Etiología.....	19
3.3. Incidencia.....	19
3.4. Clasificación.....	20
3.5. Manifestaciones clínicas generales.....	22
3.6. Datos de Laboratorio.....	24
3.7. Diagnóstico.....	25
3.8. Pronóstico.....	26

CAPÍTULO 4.

TRATAMIENTO.

4.1. Leucemia aguda linfoblástica en la infancia.....	29
4.2. Leucemia aguda linfoblástica en adultos.....	29
4.3. Leucemia aguda mieloblástica en la infancia.....	30
4.4. Leucemia aguda mieloblástica en adultos.....	30
4.5. Complicaciones y tratamiento de soporte.....	30



CAPÍTULO 5.

MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES

CON LEUCEMIA AGUDA.

5.1. Manifestaciones bucales iniciales.....	33
5.2. Manifestaciones bucales derivadas del tratamiento oncológico.....	35
5.2.1. Después de la quimioterapia.....	36
5.2.2. Después de la radioterapia.....	37
5.3. Descripción de las complicaciones bucales.....	38

CAPÍTULO 6.

MANEJO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES

CON LEUCEMIA AGUDA.

6.1. Antes de la oncoterapia.....	48
6.2. Después de la oncoterapia.....	50
CONCLUSIONES.....	56
REFERENCIAS.....	58
REFERENCIAS FOTOGRÁFICAS.....	62

E



INTRODUCCIÓN.

La leucemia es una neoplasia maligna del tejido hematopoyético que ocasiona deficiencia en la médula ósea e infiltración de blastos en diversos órganos y tejidos. Si la enfermedad no se trata, el paciente muere en pocas semanas o meses. Su etiología es desconocida; sin embargo, entre las posibles causas señaladas con más énfasis se encuentran: radiación ionizante, ciertas sustancias químicas y virus. Se clasifica en aguda y crónica según el aspecto celular inmaduro y maduro, respectivamente.

El objetivo principal de ésta tesina es hacer una revisión en la literatura de las manifestaciones bucales, iniciales y aquellas que son derivadas del tratamiento oncológico de la leucemia aguda, ya que el cirujano dentista puede dar un primer diagnóstico de ésta enfermedad hematológica, así como también mejorar las lesiones bucales que se presentan posteriores al tratamiento.

Algunos pacientes que no han sido diagnosticados con leucemia, acuden al consultorio dental con las primeras manifestaciones bucales como sangrado espontáneo de encías, agrandamiento gingival, petequias, etc. por ello es de gran importancia reconocer el estado de salud y de enfermedad, de los tejidos blandos y duros que conforman la cavidad bucal.

La historia clínica y los auxiliares del diagnóstico son los principales documentos determinantes, para sospechar de cualquier enfermedad sistémica; por lo tanto, antes de efectuar cualquier tratamiento dental por mínimo que éste sea, es indispensable contar con estos datos.

Cualquier sospecha de alguna enfermedad hematológica, como la leucemia, es muy importante remitir al paciente con un médico especialista, para contribuir a un diagnóstico precoz y por ende un tratamiento oportuno.



CAPÍTULO 1.
TEJIDO HEMATOPOYÉTICO.



CAPÍTULO 1.

TEJIDO HEMATOPOYÉTICO.

1.1. DEFINICIÓN.

La hematopoyesis o hemopoyesis es el término usado para describir la formación y desarrollo de las células sanguíneas.

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.¹

1.2. TIPOS.

Existen dos variedades de este tejido: hematopoyético mieloide y hematopoyético linfoide.

- Tejido hematopoyético mieloide. Está situado en las epífisis y las cavidades existentes entre las trabéculas del hueso esponjoso. Es el lugar de formación de todos los elementos formes de la sangre: eritrocitos, basófilos, eosinófilos, neutrófilos, monocitos, linfocitos y plaquetas. Al microscopio se observan células sanguíneas en diferentes etapas de maduración, por lo que dan un aspecto de gránulos rojizos.
- Tejido hematopoyético linfoide. Contiene una gran cantidad de linfocitos, que le dan al tejido apariencia de estar formado por gránulos violáceos, los cuales generalmente se encuentran dispuestos en masas ovoides en torno a un punto del tejido.



1.3. COMPOSICIÓN DE LA SANGRE.

La sangre se compone de elementos celulares que se encuentran suspendidos en un líquido llamado plasma. El corazón y los vasos sanguíneos de un adulto contienen 5 litros de sangre aproximadamente. ²

1.3.1 SUERO Y PLASMA.

La sangre se coagula debido a la precipitación de la proteína plasmática llamada fibrinógeno, que forma hebras de fibrina insoluble. Las células de la sangre son atrapadas en una red de fibrina, la cual gradualmente se contrae y libera un líquido llamado suero. El suero difiere del plasma en que no tiene fibrinógeno y en la concentración de algunas de las demás sustancias relacionadas con la coagulación.

El plasma es una solución compleja que está formada en un 90% de agua y en un 10% de otras sustancias como azúcares, proteínas, grasas y sales minerales. Es de color amarillento y en él flotan los demás componentes de la sangre, también lleva los alimentos y las sustancias de desecho recogidas de las células.

1.3.2. CITOLOGÍA.

Las células sanguíneas son de tres tipos: eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

ERITROCITOS.

Llamados también glóbulos rojos o hematíes son producidos en la médula ósea. Son pequeñas células discoides, bicóncavas que carecen de núcleo y su diámetro aproximado es de 7µm. Contienen el pigmento hemoglobina, transportan oxígeno a los tejidos y retiran CO₂ de los tejidos, que luego es espirado por los pulmones. Son las células más abundantes en



la sangre, formando alrededor del 45% de su volumen. En los eritrocitos jóvenes, el citoplasma tiene un tono azulado debido al ácido ribonucleico. Tales células, que forman 0.5% a 2% de los eritrocitos, se llaman policromáticas.

LEUCOCITOS.

Se les llama comúnmente glóbulos blancos y se forman en la médula ósea, a partir de células madre parcialmente diferenciadas. Son de mayor tamaño que los eritrocitos, carecen de pigmento y contienen núcleo. Participan en la defensa del cuerpo contra los microorganismos infecciosos mediante mecanismos de limpieza (fagocitos) y de defensa (linfocitos).

Se dividen en tres grupos: granulocitos, linfocitos y monocitos. Los granulocitos se subdividen en: neutrófilos, eosinófilos y basófilos, dependiendo de la naturaleza de los gránulos en su citoplasma.

- **NEUTRÓFILOS.** En la sangre normal de los adultos se observan con mayor frecuencia. Tienen de 10 a 14 micras de diámetro. El núcleo se tiñe de color violeta intenso, y tiene diversas formas, dando lugar al nombre alternativo de leucocito neutrófilo polimorfonuclear. En el leucocito joven el núcleo no es segmentado, y aparece tubular; su forma es en "C" ó "Z". En los leucocitos viejos el núcleo está segmentado en dos o cinco lóbulos que se conectan por un fino puente de cromatina. En las mujeres, algunos de los núcleos de los neutrófilos tienen un pequeño lóbulo adicional conocido como palillo de tambor. El citoplasma de los neutrófilos se tiñe de color rosa pálido y contiene gránulos que se tiñen de color rojo a violeta y que por lo general son pequeños, pero varían en tamaño y número.



- **EOSINÓFILOS.** Son ligeramente más grandes que los neutrófilos. Su núcleo contiene dos lóbulos y el citoplasma contiene gránulos grandes de color rojizo-parduzco. Pueden funcionar como fagocitos, pero no desempeñan un papel directo en la defensa contra la invasión bacteriana. Son asociados con reacciones alérgicas.
- **BASÓFILOS.** El núcleo está semioculto por grandes gránulos de color violeta que llenan el citoplasma. Participan en la respuesta inmunitaria del cuerpo liberando histamina hacia los sitios de inflamación.
- **LINFOCITOS.** Son los leucocitos más pequeños de la sangre, variando de 7 a 14 micras de diámetro. El núcleo es redondeado o con muescas leves y llena el espacio de la célula. El citoplasma tiene color azul claro y algunas veces contiene gránulos azurófilos. La función principal de los linfocitos es inmunitaria.
- **MONOCITOS.** Son los leucocitos de mayor tamaño de la sangre; varían de 15 a 25 micras de diámetro. El núcleo tiene algunas muescas, lo dividen en dos o tres lóbulos, pero puede tener otras formas. El citoplasma es de color azul luminoso difuso y contiene pocos gránulos. Su función es fagocítica y se encuentran asociados con la inflamación crónica.

PLAQUETAS.

Los trombocitos o plaquetas, son células pequeñas (2-5 μm de diámetro), que no tienen núcleo. Su función es intervenir en la prevención del sangrado, por que bloquean los orificios en los capilares sanguíneos y por que liberan factores de coagulación cuando entran en contacto con tejidos lesionados. Forman menos del 1% del volumen sanguíneo.^{1,2}



1.4. MORFOLOGÍA NORMAL DE LAS CÉLULAS DE LA MÉDULA ÓSEA.

La célula de la que derivan las células hematopoyéticas se llama célula madre. Es una célula grande, de aproximadamente 20 μm de diámetro, su núcleo es primitivo, tiene una red de cromatina abierta y contiene varios nucléolos.

SERIE ERITROCÍTICA.

La célula más primitiva en la serie eritrocítica es el proeritroblasto cuyo citoplasma es de color azul y la cromatina nuclear es gruesa. La célula siguiente es el normoblasto, quien presenta el citoplasma menos azul que el proeritroblasto. Durante la maduración hay una condensación progresiva, con adelgazamiento del núcleo y pérdida de la basofilia citoplásmica. El normoblasto joven tiene el citoplasma azul y por ello, se le llama normoblasto basófilo. El normoblasto intermedio tiene el citoplasma rojo-azuloso debido a que se ha teñido el RNA residual y la hemoglobina está en desarrollo. El citoplasma en el normoblasto tardío es de color rojo con una ligera basofilia y el núcleo es pequeño y oscuro. El núcleo se disuelve o es expulsado, dando lugar a un eritrocito maduro.

SERIE GRANULOCÍTICA.

La célula más primitiva reconocible como granulocito es el mieloblasto. Le sigue en desarrollo el promielocito, que contiene gránulos azurófilos en el citoplasma, debido a que aún presenta nucleolos o sus residuos. La etapa siguiente, el mielocito, incluye tres tipos diferentes que dependen de la naturaleza de los gránulos que contiene; el neutrófilo contiene gránulos levemente rojizos, el eosinófilo tiene gránulos rojos y los basófilos presentan



grandes gránulos basofílicos. Estas células dan lugar a los granulocitos juveniles (no segmentados) que se encuentran en la sangre periférica. La lobulación subsiguiente del núcleo proporciona los granulocitos segmentados.

SERIE PLAQUETARIA.

Las plaquetas se desarrollan por gemación de los megacariocitos, éstos son muy grandes y fáciles de hallar en la muestra de médula ósea. El megacarioblasto derivado del hemocitoblasto adquiere granulación poliploide y luego citoplásmica, transformándose en megacariocito maduro productor de plaquetas.

SERIE LINFOCÍTICA.

Los linfocitos se forman en el tejido linfático mediante maduración de los linfoblastos.

SERIE MONOCÍTICA.

Los monocitos se forman en el tejido reticuloendotelial de todo el cuerpo, incluyendo médula ósea.

OTRAS CÉLULAS.

Se pueden observar células reticuloendoteliales, células plasmáticas, células cebadas tisulares, osteoblastos y osteoclastos en los aspirados de la médula ósea. En ocasiones también se encuentran células extrañas a la médula ósea y células cuyo origen no puede ser determinado. ²



1.5. CITOMETRÍA HEMÁTICA.

La citometría hemática (CH) es el estudio de laboratorio destinado a informar sobre el número y las características de las células de la sangre.

Las cifras de referencia normales dependen de la edad, sexo, altura del sitio de residencia, etc.

SERIE ROJA.

Los datos de la CH son los siguientes:

HEMOGLOBINA (Hb). La Hb se mide en gramos por decilitro (g/dl) y representa la cantidad de ésta proteína por unidad de volumen.

- Hombres: 15.5 g/dl
- Mujeres: 12.5g/dl

HEMATÓCRITO (Hct). Se mide en porcentaje (%) y representa la proporción de eritrocitos en el total de la sangre.

- Hombres: 46 y 56%
- Mujeres: 39 y 50%

NÚMERO DE GLÓBULOS ROJOS (GR). Se mide en millones por microlitro.

- Hombres: 5.0 a 6.3 millones/ microlitro
- Mujeres: 4.1 a 5.7. millones/ microlitro

VOLUMEN GLOBULAR MEDIO (VGM). Se mide en femtolitros (fl) o micras cúbicas.

- Hombres: 83 a 98 fl
- Mujeres: 78 a 103 fl



HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (HCM). Se expresa en picogramos (pg) y representa la cantidad promedio de hemoglobina en cada eritrocito.

- 27 a 34 pg.

CONCENTRACIÓN MEDIA DE HEMOGLOBINA GLOBULAR (CmHb). Este índice eritrocítico se mide en porcentaje (%).

- Hombres: 32 a 34%
- Mujeres: 30 a 34%

COEFICIENTE DE VARIACIÓN DEL VGM (CV-VGM). Se mide como porcentaje (%).

- 12 a 13%

SERIE BLANCA.

NÚMERO DE GLÓBULOS BLANCOS. (GB). Se mide en miles de millones por litro ($\times 10^9/L$)

- Adultos: 4 y 12 $\times 10^9/L$

CUENTA DIFERENCIAL DE GLOBULOS BLANCOS. Normalmente en sangre periférica pueden encontrarse los siguientes tipos de leucocitos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos.



En el adulto, la proporción normal de glóbulos blancos, es la siguiente: ³

Proporción normal de glóbulos blancos.		
Célula	Porcentaje (%)	Límites absolutos (/ml)
Neutrófilos totales	40-85	1500-7000
Metamielocitos	0-2	<10-500
"En banda"	0-11	100-800
Segmentados	40-74	2000-6000
Eosinófilos	0-7	<100-200
Basófilos	0-3	<10-20
Monocitos	1-13	100-800
Linfocitos	12-46	1000-4200

SERIE TROMBOCÍTICA.

NÚMERO DE PLAQUETAS (PLT). Las cifras de referencia son las siguientes:

- 150 y 500 x 10⁹/L.

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (VPM). Los valores normales se hallan entre 8 y 12 fl; el VPM es inversamente proporcional a la cuenta plaquetaria.

MORFOLOGÍA DE LAS PLAQUETAS. Es necesario hacer la observación microscópica de las plaquetas en extendidos de sangre periférica, ya que los citómetros de flujo pueden dar datos equívocos cuando se forman grumos de plaquetas. ³



CAPÍTULO 2.
LEUCEMIA. GENERALIDADES.



CAPÍTULO 2.

LEUCEMIA. GENERALIDADES.

2.1. ASPECTOS HISTÓRICOS.

En 1845, la leucemia fue descrita por Bennet en Escocia y Virchow en Alemania, en forma independiente. Bennet sugirió que el aumento de células blancas en la sangre era el resultado de un proceso inflamatorio y Virchow consideraba que éste aumento se debía a una proliferación neoplásica o hiperplásica. El debate resultante entre Bennet y Virchow continuó durante varios años, pero Bennet finalmente rechazó la inflamación como la causa de leucemia.

Virchow propuso el término "weisses blut" (sangre blanca), que se tradujo después en griego como leucemia en 1846. Posteriormente, el continuó su estudio sobre la leucemia y reconoció dos tipos: uno en el cual las células blancas eran pequeñas y había agrandamiento de ganglios linfáticos; y en el segundo, los leucocitos mayores estaban aumentados en cuanto al número y había mayor esplenomegalia.

En 1857 Friedreich mencionó una forma rápidamente progresiva de la leucemia y el término agudo fue aplicado por Epstein en 1889.

La clasificación fue descrita en 1887 en base a la morfología celular de la sangre. Se sugirió que la leucemia aguda estaba asociada a células primitivas, mientras que la leucemia crónica se asociaba con células maduras bien diferenciadas. Naegeli dividió a la leucemia aguda, en forma linfoblástica y mieloblástica y Shilling describió la variante monoblástica. Las variantes morfológicas principales de leucemia aguda y crónica fueron establecidas en 1930. Desde ese tiempo, la clasificación de leucemia ha sido refinada, y clínicamente los subgrupos distintos han sido caracterizados.^{2,3,4}



2.2. DEFINICIÓN.

La leucemia es una neoplasia maligna de los tejidos hematopoyéticos, que se caracteriza por infiltración de sangre periférica, médula ósea y otros tejidos por células de una línea particular, generalmente linfoides y mieloides.

Las principales características de la leucemia son las siguientes:

- a) Reemplazo difuso de la médula ósea por células leucémicas proliferantes.
- b) Cantidades y formas anormales de glóbulos blancos inmaduros en la sangre periférica que se traduce en células incapaces de combatir.
- c) Infiltración y diseminación en hígado, bazo y ganglios linfáticos.

2.3. ETIOLOGÍA.

Aunque el origen de la leucemia no ha sido esclarecido, se han descrito diversos factores que podrían predisponer a adquirir la enfermedad.

- Radiación ionizante. A la dosis de 100 Rad. (1Gy) se asocia con el aumento en la frecuencia de leucemia aguda, mieloide o granulocítica crónica. El empleo de rayos X para la espondilitis del adulto y para el agrandamiento del timo en los niños se ha señalado como posible causa de leucemia.
- Herencia. Los pacientes con síndrome de Down, y síndromes caracterizados por aneuploidía cromosómica o por tendencia al rompimiento cromosómico, se asocian con aumento en la frecuencia. Los hermanos de niños leucémicos tienen mayor riesgo de desarrollar leucemia; aún es mayor el riesgo en el gemelo idéntico de un niño que tiene leucemia (por lo general linfoblástica).



- Agentes químicos. El benceno, cloranfenicol, la fenibutazona y agentes aquilates, producen depresión de la médula ósea, también son probablemente leucemogénicos.
- Infecciones. Algunos autores han sospechado que la infección podía causar leucemia, pero la mayor parte de investigadores llegan a la conclusión de que tales infecciones se observan como consecuencia de la leucemia preexistente.
- Virus. En la leucemia linfoblástica aguda se ha asociado con el contacto previo con algunos virus. En los mamíferos está bien documentado, que los virus producen leucemia, pero en los humanos no se han dado pruebas definitivas.^{2,5,6}

2.4. INCIDENCIA.

La incidencia global de Leucemia es de 8 a 10 casos nuevos por 100,000 individuos por año. La leucemia es más frecuente en adultos que en los niños (10 a 1) y se presenta más en los hombres, que en las mujeres (1-2 a 1).

La leucemia aguda se puede presentar en todas las edades, pero las leucemias linfoblásticas agudas son más comunes en los niños y la leucemia mieloblástica aguda es más común en los adultos.

La leucemia crónica se presenta principalmente en adultos (mayores de 40 años) y es raro que se presente en los niños. La leucemia mielocítica crónica se presenta a cualquier edad, pero el pico de incidencia oscila entre los 30 y 50 años de edad.⁴



2.5. CLASIFICACIÓN.

En tiempos pasados, la leucemia fue clasificada de acuerdo a la evolución de la enfermedad en aguda y crónica. Se pensaba que los pacientes con leucemias agudas vivían menos que aquellos con leucemias crónicas, pero en la actualidad, ésta situación ha cambiado gracias a los tratamientos que cada vez son más eficaces.

En la leucemia crónica predominan las células diferenciadas, por lo que es más fácil establecer el diagnóstico en comparación con las leucemias agudas. En general se describen dos tipos de leucemia que son: leucemia granulocítica crónica y leucemia linfocítica crónica.

La leucemia granulocítica crónica se caracteriza por leucocitosis con un tipo diferencial y una anomalía citogenética; el cromosoma Filadelfia (Ph1), que se encuentra en la célula tronco pluripotencial, es común a las series mieloide, eritroide y megacariocítica. Tiene dos fases importantes, una crónica que dura aproximadamente tres a cuatro años y que responde al tratamiento que produce desaparición de casi todos los datos clínicos y de laboratorio. En la fase aguda de ésta enfermedad, también es llamada terminal, blástica o acelerada, que dura en promedio dos a cinco meses y que no responde a ningún tratamiento.

La leucemia linfocítica crónica es caracterizada por producción y acumulación de linfocitos, de apariencia madura pero funcionalmente inactivos. Esta leucemia se presenta con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 50 años de edad. ⁶

Se han descrito muchas clasificaciones según la morfología, inmunología y citogenética, pero en general se pueden concretar tres tipos que a continuación se describen en el siguiente cuadro. ^{1, 2}



Clasificación de leucemias de acuerdo a la morfología celular. ¹

<i>Leucemia</i>	<i>Célula predominante.</i>
I. Mielógena	
a) Aguda.	
1. Mieloblástica.	Mieloblasto, promielocito.
2. Mielomonocítica.	Mieloblasto y monocitos.
3. Eritroleucemia.	Mieloblasto, eritoblastos anormales
b) Crónica.	
1. Granulocítica.	Serie de los granulocitos.
2. Eosinofílica.	Eosinófilos y sus precursores.
3. Basofílica.	Basófilo y sus precursores.
4. Mielomonocítica.	Serie de granulocitos y monocitos.
2. Linfocítica.	
a) Linfoblástica aguda.	Linfoblasto.
b) Crónica.	
1. Linfocítica.	Linfocito.
3. Otras.	
a) Reticuloendoteliosis leucémica (De células "vellosas").	Célula "vellosa" (linfocito o histiocito).
b) De células plasmáticas.	Célula plasmática.
c) De células cebadas.	Célula cebada.



CAPÍTULO 3.
LEUCEMIA AGUDA.



CAPÍTULO 3. LEUCEMIA AGUDA.

3.1. DEFINICIÓN.

Las leucemias agudas son neoplasias malignas, del tejido hematopoyético, que producen insuficiencia medular e infiltración de distintos órganos y tejidos por células blásticas. ⁵

3.2. ETIOLOGÍA.

La causa de las leucemias agudas humanas es desconocida, pero se sugiere que las radiaciones ionizantes, agentes químicos y ciertos virus pueden ser factores desencadenantes. ³

3.3. INCIDENCIA.

Principalmente, en las leucemias agudas, los hombres tienen mayor incidencia con respecto a las mujeres con una proporción de 3 a 2; y en niños la frecuencia por sexo es casi la misma.

En personas menores de 15 años de edad, la leucemia aguda representa 32% de todos los casos de malignidad y 83% de éstos se clasifican como linfoblástica.

La leucemia aguda linfoblástica se presenta principalmente en niños de dos a cuatro años de edad y la leucemia aguda mieloide aumenta conforme aumenta la edad. ⁵



3.4. CLASIFICACIÓN.

En 1976, el grupo internacional de investigadores conformado por franceses, americanos y británicos (FAB); propuso una clasificación morfológica de las leucemias agudas, la cual era conformada por tres de tipo linfoide y seis de tipo mieloide.⁷ Poco tiempo después se agregaron dos variantes más de leucemia mieloblástica (Diferenciada mínimamente y Megacarioblástica), que además de bases morfológicas requieren de estudios adicionales para ser definidas.

La tinción citoquímica de la peroxidasa es el parámetro más confiable para ésta diferenciación. La tinción con negro Sudán B da resultados paralelos con los de peroxidasa y algunos laboratorios la emplean en lugar de ésta. En la leucemia mieloblástica aguda, los mieloblastos son positivos a peroxidasa y negro Sudán B. En la leucemia linfoblástica aguda, los linfoblásticos son negativos.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA (LAL).

- LA-L1: linfoblástica "típica". De células pequeñas con cromatina nuclear homogénea, núcleos y nucléolos definidos.
- LA-L2: linfoblástica "atípica". Células grandes con cromatina nuclear heterogénea en tamaño y distribución de núcleos irregulares con uno o más nucléolos grandes.
- LA-L3: parecida al linfoma de Burkitt. Células grandes y homogéneas, con cromatina finamente puntiforme, núcleos regulares con nucléolos prominentes y con vacuolas notorias en el citoplasma basófilo.



LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS (LAM).

- LA-M0: Mieloblástica diferenciada mínimamente. Se caracteriza por la presencia de blastos leucémicos primitivos, no se muestra distintiva de rasgos morfológicos mieloides.
- LA-M1: Mieloblástica inmadura. La célula predominante en sangre periférica es por lo general, un mieloblasto con cromatina de reticulina fina y nucléolos destacados.
- LA-M2: Mieloblástica madura. La médula ósea es hipercelular y los mieloblastos son grandes con cantidades variables de citoplasma y gránulos azurófilos. El núcleo es redondo u oval, semejante al observado en células monocíticas con cromatina fina y nucléolos.
- LA-M3: Promielocítica. La mayor parte de células en la médula ósea promielocita con granulación azurófila abundante. Los gránulos se aglomeran tanto que obscurecen el núcleo.
- LA-M4: Mielomonoblástica. Se observa con un incremento en la proporción de células monocíticas leucémicas en médula ósea, sangre periférica o ambas.
- LA-M5: Monoblástica pura. Las células son grandes, con citoplasma voluminoso de basofilia variable; los núcleos pueden ser redondos u ovales, con cromatina delicada y uno o más nucléolos.



- LA-M6: Eritroleucemia. Los eritrocitos nucleados muestran configuraciones nucleares anormales.
- LA-M7: Megacarioblástica. Los blastos son muy variables, oscilando de células pequeñas redondas con citoplasma escaso y cromatina muy densa, a células con citoplasma moderadamente abundante, con o sin gránulos y núcleos con reticulina fina de cromatina y nucleolos destacados.^{4,8,9}

3.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS GENERALES.

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 a otros órganos y tejidos por células leucémicas.

La insuficiencia plaquetaria manifestada por petequias, equimosis y sangrado, se presenta en un 30% de los casos de LAL.



Fig. 1. Paciente con leucemia aguda que presenta equimosis y petequias.¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



La fiebre es frecuente, se documenta en un 50% de los niños con LAL, aún cuando no existe un patrón definido la mitad de los casos corresponderá a proceso infeccioso asociado.

La anemia puede producir síntomas como cansancio fácil, disnea, debilidad, palpitaciones, etc.

El dolor óseo a articular puede ser el síntoma principal en los niños y se presenta en un 25% de los casos.

Pueden existir otros signos y síntomas menos frecuentes como dolor a la deglución, dolor abdominal, datos de insuficiencia respiratoria por adenopatías mediastinales, manifestaciones de náusea, vómito, cefalea y rigidez de cuello condicionada por infiltración de la leucemia aguda al sistema nervioso central.

Solo la mitad de los enfermos con leucemia aguda muestra un incremento en los leucocitos; una cuarta parte tiene cifras de leucocitos en rangos normales y otra cuarta parte presenta disminución de glóbulos blancos.^{5, 6, 10}



3.6. DATOS DE LABORATORIO.

El diagnóstico de leucemia aguda se realiza con un examen morfológico de la sangre y de la médula ósea.

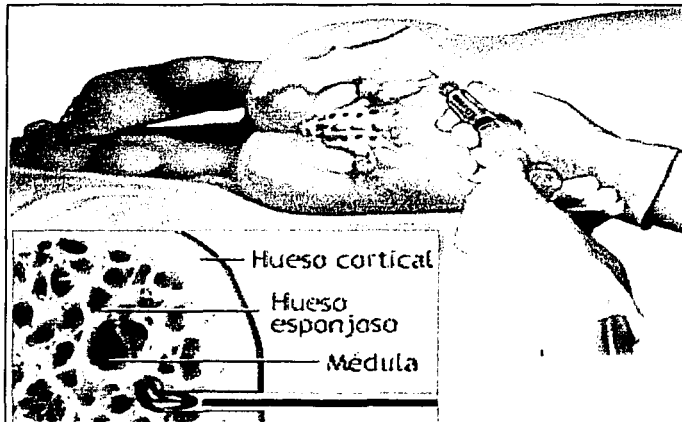


Fig. 2. Aspiración de la médula ósea. ²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mayoría de los pacientes con leucemia aguda, presentan anemia de distinta intensidad, que se debe a la deficiente producción de eritrocitos, hemorragias y a la menor supervivencia de los leucocitos.

El recuento plaquetario suele ser moderado, acentuado, o disminuido, e incluso en ocasiones puede ser normal. Cuando las plaquetas se encuentran elevadas, se sospecha que el paciente pudiera haber presentado un trastorno mieloproliferativo crónico, y que se ha transformado en una fase de leucemia aguda.



La disminución del recuento plaquetario puede asociarse a hemorragias generalizadas, por lo que se considera la posibilidad de coagulación intravascular diseminada (CID), que generalmente se asocia a la variante promielocítica de la LAM.

Los leucocitos se encuentran elevados, normales o bajos. Los casos con recuento leucocitario elevados se contemplan como fases muy avanzadas de la enfermedad. En sangre periférica los neutrófilos maduros se encuentran disminuidos, en cuanto al número. En la mayoría de los casos circulan pocas células anormales; generalmente se trata de formas blásticas con núcleos grandes, uno o más nucleolos, y sin inclusiones citoplasmáticas.

En la leucemia aguda mieloblástica pueden verse promielocitos anormales, es poco frecuente encontrar granulocitos de diferenciación intermedia (mielocitos y metamielocitos) como parte del cuadro sanguíneo; esto representa el hiato leucémico (células maduras e inmaduras, pero no de forma intermedia) que se observa en el recuento diferencial de la leucemia aguda.

La leucemia aguda linfoblástica presenta linfoblastos con un núcleo redondo u oval que ocupa la mayoría de la célula, generalmente se ven uno o dos nucleolos. Los gránulos citoplasmáticos suelen ser pocos o nulos.

Algunos pacientes presentan células más pleomórficas y otros, presentan grandes células con vacuolas citoplasmáticas (LAL de células B).⁵

3.7. DIAGNÓSTICO.

Los pacientes con anemia, trombocitopenia, granulocitopenia y profusión de formas blásticas infiltradas en sangre y médula generalmente presentan poca dificultad para el diagnóstico, aunque la subclasificación suele ser un problema.



En el paciente que acude por primera vez al médico, los distintos signos y síntomas pueden ser: una infección de las vías respiratorias superiores, mononucleosis u otras enfermedades virales, trastorno de coagulación o fiebre reumática. Cuando se presenta hemorragia, puede sospecharse de pancitopenia, anemia aplásica, carcinoma, fibrosis de la médula o anemia megaloblástica (anemia perniciosa o déficit del ácido fólico). La morfología y el grado de maduración de las células leucémicas son datos precisos para distinguir las leucemias agudas de las crónicas.^{5,6}

3.8. PRONÓSTICO.

Aunque la leucemia aguda continúa siendo una de las enfermedades más desalentadoras, la curación puede ser objetivo realista del tratamiento actual.⁵

Sin tratamiento o cuando el tratamiento no produce la remisión completa, la supervivencia media de una leucemia aguda es de 3 meses aproximadamente.

La mitad de los niños con leucemia aguda linfoblástica con un tratamiento adecuado, sobreviven sin signos de recurrencia de la enfermedad y se curan. Los datos de riesgo normal o favorable son: 2 a 10 años de edad, ausencia de masa mediastinal, leucocitos iniciales bajos, morfología L1, ausencia de marcadores T o B y rápida obtención de la remisión completa. Los adultos responden menos que los niños, la remisión completa es de 50% o menos.⁶

En la leucemia aguda mieloblástica el pronóstico es pobre en adultos y en niños. Con los mejores regímenes terapéuticos y buen tratamiento de apoyo se obtiene una remisión completa en 60 a 80%. Responden mejor los jóvenes que los ancianos.

De 10 a 15% de los pacientes con LAM permanecen en remisión completa continua por más de 5 años.^{5, 6, 18}



CAPÍTULO 4.
TRATAMIENTO.



CAPÍTULO 4. TRATAMIENTO.

La respuesta al tratamiento depende básicamente de tres factores que son: edad del paciente, el grupo de riesgo citogenético y la presencia o ausencia de un trastorno hematológico previo. Estos factores pueden reflejar una resistencia inherente de los blastos de la leucemia a fármacos antineoplásicos.

El tratamiento de las leucemias agudas se divide en cuatro fases: inducción de la involución completa o remisión completa (RC); citorreducción o consolidación; profilaxis del sistema nervioso central (SNC) y mantenimiento de involución completa.

Se llama remisión completa cuando no puede demostrarse leucemia por las exploraciones habituales. Deben de desaparecer los síntomas de la enfermedad, es decir, se debe resolver la esplenomegalia, adenopatías y otros signos de infiltración hística; el recuento sanguíneo y la médula ósea deben de volver a la normalidad.

En la fase de consolidación o citorreducción se debe dar igual o mayor tratamiento para reducir la carga celular leucémica.

El tratamiento profiláctico del SNC consiste en la administración intratecal de metotrexato con o sin radioterapia craneal. La profilaxis del SNC casi no se lleva a cabo, pero se recomienda vigilancia periódica y dosis elevadas sistémicas de arabinósido de citosina (Ara C).

Cuando los pacientes no responden al tratamiento, puede presentarse la recaída, la cual se define como la presencia de 5% o más de blastos en una médula ósea anteriormente en remisión completa, o bien la aparición de células leucémicas en la circulación o sitios extramedulares.



4.1. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN LA INFANCIA.

Para el tratamiento, se utilizan corticoesteroides, la planta alcaloide vincristina, los análogos del ácido fólico, los análogos de la purina, los agentes alquilantes, la enzima paraginasa, el análogo del nucleósido pirimidina arabinosil citosina y los antibióticos antracíclicos.

En un 90% de los casos se consigue la remisión completa, con una combinación de la vincristina y prednisona (VP). El tratamiento prolongado de ésta combinación puede ocasionar resistencias que conducen a la recidiva precoz, por lo tanto, es necesario en la fase citorreductiva de posremisión cambiar a otros agentes activos, generalmente combinaciones para reducir la probabilidad de resistencias al atacar múltiples sitios bioquímicos en las células leucémicas. En cuanto se consigue la remisión se administra una serie de inyecciones intratecales de metotrexato; esto puede acompañarse de radioterapia de supravoltaje fraccionada del contenido craneal, designado para abarcar toda la extensión de las meninges. En la fase de mantenimiento se utiliza metotrexato intracraneal sin radiación craneal. La duración de la quimioterapia se puede extender hasta 3 años, a la espera de erradicar a las células leucémicas que podrían estar en fase de reposo, en la cual son menos sensibles a la quimioterapia que en fase de crecimiento activo.

4.2. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN ADULTOS.

Se usan protocolos de inducción de 3 fármacos para inducir la remisión, después se emplean agentes de consolidación como la ciclofosfamida y en el mantenimiento, se utiliza el metotrexato, para aumentar la duración de la remisión. La profilaxis del Sistema Nervioso Central (SNC) ha disminuido la incidencia de leucemia en él.

Los adultos presentan una tasa menor de remisión y supervivencia, que los niños sometidos al mismo tratamiento.



4.3. LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN LA INFANCIA.

Algunos estudios sugieren una mejor tasa de curación en pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y otros consideran que no existe en la actualidad un consenso unánime respecto al tratamiento de elección en LAM en niños.

Entre un 80% y 90% de los pacientes afectados de leucemia mieloblástica alcanza una remisión completa. En la mayor parte de los pacientes, se incluyen dos ciclos de quimioterapia de inducción con arabinósido de citosina (Ara-C), una antraciclina o idarubicina + etopósido o tioguanina.

La efectividad de añadir más ciclos de intensificación no ha sido demostrada como tampoco la de una quimioterapia de mantenimiento. El tratamiento preventivo sobre el SNC consiste en la administración intratecal de Ara-C + metotrexato. Algunos grupos utilizan la radioterapia craneal.

4.4. LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA EN ADULTOS.

En por lo menos la mitad de los pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda consiguen la remisión completa con protocolos que incluyen daunorrubicina o doxorubicina + Ara-C con o sin otros agentes.

En la fase de consolidación se usan los mismos agentes utilizados para la inducción. ^{19, 20, 21, 22,23}

4.5. COMPLICACIONES Y TRATAMIENTO DE SOPORTE.

Las infecciones suelen ser la causa habitual de muerte en pacientes con leucemia aguda. Los microorganismos más importantes son los bacilos gramnegativos y *Staphiloccocus aureus*. Son frecuentes en las neumonías, septicemias, abscesos perirrectales, infecciones urinarias e infecciones dentales. Las infecciones micóticas sistémicas, no son frecuentes en etapas



iniciales de la leucemia, pero suelen presentarse conforme la enfermedad avanza. Es esencial una cobertura antibiótica de amplio espectro (acompañada de antibioticogramas). Para la reducción de la incidencia de infecciones se utilizan medidas de aislamiento estricto, es decir, la utilización de habitaciones privadas, la limitación de las visitas y el lavado de manos antes de tocar al paciente pueden ser medidas aceptables.

Son frecuentes las hemorragias cutáneas, gingivales y nasales. También se presentan hemorragias gastrointestinales, pulmonares e intracraneales; las cuales tienen una importancia vital. Se administran transfusiones de plaquetas cuando el recuento plaquetario baja precipitadamente o se hace menor a 20 000. En el caso de las mujeres jóvenes se eliminan las menstruaciones con progesterona, ya que las hemorragias endometriales pueden ser incontrolables.

La reducción rápida de tumores hísticos puede elevar el ácido úrico sérico y producir insuficiencia renal aguda por deposición de uratos en los riñones o uréteres. Está indicado el uso de alopurinol de forma profiláctica durante las primeras dos o tres semanas del tratamiento y también hay que emplear la hidratación intensa durante los primeros días.

La meningitis leucémica se presenta en la mayoría de los niños y en algunos adultos con LAL si no se trata específicamente el SNC. ⁵



CAPÍTULO 5.
MANIFESTACIONES BUCALES EN
PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA.



CAPÍTULO 5. MANIFESTACIONES BUCALES EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA.

5.1. MANIFESTACIONES BUCALES INICIALES.

Según Neiman, el síntoma de la cavidad bucal puede ser la primera manifestación de la leucemia, anterior a las alteraciones en sangre periférica y en médula ósea.¹¹

Se refiere la presencia de lesiones bucales en más del 80% de los pacientes con leucemia aguda monocítica, el 40% de pacientes con leucemia aguda mieloide y en más del 20% de los que tienen leucemia linfóide.

Las lesiones se encuentran en toda la anatomía bucal: tejidos blandos, tejidos duros y musculatura. Su forma de presentación incluye; palidez en las mucosas debido a la anemia, petequias, hiperplasias gingivales generalizadas o locales, sangrado de encía espontáneo ó hemorragias por insuficiencia de plaquetas, odontalgias por infiltrados periapicales, movilidad dentaria, osteolisis y ulceraciones. Pueden aparecer infiltrados palatinos, tanto de paladar duro como del blando y también en la pulpa dental.^{12, 13, 14}



Fig. 3. Hemorragias petequiales en el paladar
En paciente con leucemia aguda.¹



El agrandamiento gingival puede llegar a presentarse en un solo diente, e inclusive puede llegar a cubrir varios dientes. Los tejidos gingivales hiperplásicos crecen perdiendo su conformación normal, que es remplazada por una superficie edematosa, suele ser de de color rojo brillante a intenso púrpura y regularmente son de forma roma. Clínicamente los agrandamientos gingivales se caracterizan por un infiltrado de células leucémicas en la papila interdental, la encía marginal y la encía adherida. ^{11, 15, 16,17}



Fig. 4. Proliferación leucémica de la encía en paciente con leucemia. ¹

No se han observado crecimientos gingivales en niños; aparecen a partir de la adolescencia. La edad no es un factor selectivo en la aparición de trastornos mucocutáneos en las leucemias agudas, aunque los adultos jóvenes parecen más predispuestos a padecerlos. ¹¹

La mucosa bucal puede presentar úlceras discretas cubiertas por una capa blanca. Las lesiones ocurren en sitios de traumatismo como en la mucosa vestibular relacionada con la línea de oclusión o el paladar. ¹³

Los pacientes con leucemia tienen más predisposición a adquirir gingivitis y enfermedades periodontales necrozantes que las personas saludables. ¹⁴



5.2. MANIFESTACIONES BUCALES DERIVADAS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO.

La mucosa bucal es muy susceptible a los efectos del tratamiento de la leucemia. Esta susceptibilidad se debe principalmente a una alta tasa de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y diversa que existe en cavidad bucal y trauma de los tejidos durante la función bucal normal.

Las complicaciones bucales más comunes observadas después de la oncoterapia son la mucositis, la disfunción de las glándulas salivales, la disfunción del sentido del gusto y el dolor. Estas complicaciones a su vez, pueden producir otras secundarias como deshidratación y malnutrición.

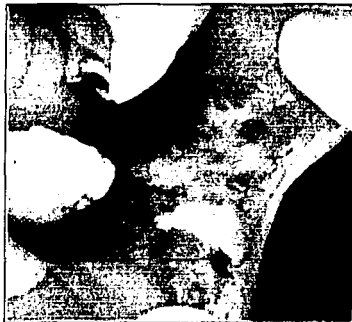


Fig. 5. Paciente con mucositis por radiación.³

La radiación puede dañar irreversiblemente la mucosa bucal, la vasculatura, los músculos y los huesos; lo que puede ocasionar xerostomía, caries, trismus, necrosis de los tejidos blandos y osteorradionecrosis.^{24, 25}



La quimioterapia puede exacerbar la gingivitis y la radioterapia craneal en niños con leucemia puede aumentar la posibilidad de inflamación gingival como consecuencia del acumulo de placa microbiana, que se presenta debido a defectos del esmalte y la xerostomía.

Las complicaciones que se presentan pueden ser agudas (se desarrollan durante la terapia) o crónicas (se desarrollan en meses o años después de la terapia). En la quimioterapia, son más comunes las complicaciones agudas, mientras que en la radioterapia, además de causar toxicidades agudas, también provocan lesiones permanentes en los tejidos bucales.²⁵

5.2.1. DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA.

Se establecen 2 grupos de manifestaciones o complicaciones bucales derivadas del tratamiento con agentes quimioterapéuticos, los cuales, se describen en la forma siguiente:

TOXICIDADES DIRECTAS.

Las toxicidades directas son lesiones que se presentan directamente en los tejidos bucales como consecuencia del tratamiento oncológico.

Las principales lesiones son:

- Mucositis oral
- Disfunción de las glándulas salivales
- Neurotoxicidad (disfunción del sentido del gusto, hipersensibilidad dental)
- Disfunción temporomandibular
- Desarrollo y crecimiento dental y esquelético (pacientes pediátricos)



TOXICIDADES INDIRECTAS.

Son llamadas toxicidades indirectas a las lesiones que se observan en los tejidos bucales como consecuencia de desordenes sistémicos que presenta el paciente después de la oncoterapia.

Las complicaciones son:

- Mielosupresión (neutropenia, inmunosupresión, anemia, trombocitopenia)
- Infección (viral, micótica, bacteriana)

5.2.2. DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA.

A diferencia de la quimioterapia, las lesiones provocadas por la radioterapia, son específicas a los sitios anatómicas y generalmente éstas, pueden llegar a dejar secuelas bucales. El nivel de la lesión depende de los factores relacionados con el régimen de tratamiento, tipo de radiación utilizada y la dosis total administrada.

AGUDAS

Los pacientes desarrollan manifestaciones bucales durante el tratamiento de radiación y a éstas lesiones se denominan agudas.

- Mucositis oral
- Infección (micótica, bacteriana)
- Disfunción de las glándulas salivales (sialoadenitis, xerostomía)
- Disfunción del sentido del gusto

CRÓNICAS.

Con la radioterapia, son comunes las lesiones permanentes crónicas en los tejidos bucales que son desarrolladas en meses o años después del tratamiento.



- Fibrosis y atrofia de la mucosa
- Xerostomía
- Caries dental
- Necrosis de los tejidos blandos
- Osteorradionecrosis
- Disfunción del sentido del gusto
- Fibrosis muscular y cutánea
- Infecciones (micóticas y bacterianas)

5.3. DESCRIPCIÓN DE LAS COMPLICACIONES BUCALES.

MUCOSITIS ORAL.

La mucositis oral después de la terapia oncológica se describe como una reacción inflamatoria ocasionada por agentes quimioterapéuticos y de radiación, que se manifiesta como eritema o ulceraciones. Aparece 7 o 10 días después de la iniciación de la terapia oncológica y puede exacerbase con factores locales.

La quimioterapia de dosis elevada, como la que se utiliza en el tratamiento de la leucemia, puede producir mucositis grave. La lesión puede aumentar el riesgo de infección sistémica, produce dolor y fomenta la hemorragia bucal. También puede afectar las vías respiratorias superiores y en ocasiones puede requerirse intubación endotraqueal.

Cuando no está complicada por infección, sana de 2 a 4 semanas después del término de la quimioterapia.^{26, 27,28}

En la mucositis por radiación, la mucosa se encuentra atrófica, eritematosa y posteriormente se forma una capa de células necróticas. Las áreas de la mucosa afectada adquieren un aspecto amarillento pálido, que al ser eliminadas mecánicamente, dejan expuesta una zona erosiva dolorosa



eritematosa. En las semanas siguientes, el paciente puede desarrollar sobreinfecciones bacterianas y por levaduras (candidiasis) del tejido necrótico, por lo que aumentan las molestias. Al final de la sexta semana del tratamiento, la mucositis se puede extender hasta abarcar la mayor parte de la cavidad bucal, la nasofaringe y el esófago. La mucositis persiste con la misma intensidad durante 2 semanas después de la última sesión y la regeneración completa del epitelio normal se produce después de un mes de finalizado el tratamiento. ²⁹

DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.

La principal afectación que se presenta es la xerostomía, la cual es causada por una reducción en la secreción de las glándulas salivales. Los síntomas y signos de la xerostomía incluyen sequedad, sensación de ardor en la lengua, fisura de las comisuras labiales y atrofia de la superficie dorsal de la lengua. La xerostomía altera la capacidad que tiene la boca de estabilizarse y la habilidad de limpieza mecánica, contribuyendo así a la caries dental y a la enfermedad periodontal progresiva.

El desarrollo de caries dental también se acelera en la presencia de la xerostomía debido a la reducción de las proteínas antimicrobianas que la saliva lleva normalmente a la dentición.

Las tasas globales de flujo salival no estimulado menores de 0,1 mililitro por minuto se consideran indicadoras de xerostomía (tasa normal del flujo salival = 0,3-0,5 ml/minuto).

NEUROTOXICIDAD.

Las principales neurotoxicidades que se presentan después del tratamiento, es la hipersensibilidad dental y la disfunción del sentido del gusto.



Algunos agentes quimioterapéuticos como la vincristina, que es utilizada frecuentemente en pacientes con leucemia, puede causar neurotoxicidad directa.

La neurotoxicidad debe de ser diagnosticada con un examen bucal, auxiliares de diagnóstico como las radiografías y exámenes de vitalidad pulpar, ya que pueden ser confundida con otro tipo de alteraciones.

La hipersensibilidad dental puede surgir semanas o meses después de que el paciente haya discontinuado la quimioterapia. Ésta hipersensibilidad es incrementada con estímulos térmicos principalmente.

Los pacientes que están recibiendo quimioterapia pueden sentir un sabor desagradable secundario a la difusión del fármaco en la cavidad oral. El síntoma en general es reversible y la sensación del sabor se normaliza durante los siguientes meses.

Una dosis total de radiación fraccionada de más de 3.000 Gy reduce la sensación de los sabores dulces, agrios, amargos y salados. El daño de las células gustativas es el mecanismo principal de la pérdida del sentido del gusto.

DISFUNCIÓN TEMPOROMANDIBULAR.

Puede presentarse por hábitos parafuncionales asociados con la tensión emocional causada por el tratamiento. La radiación puede predisponer a los pacientes a desarrollar síndromes musculoesqueléticos secundarios.³⁰



DESARROLLO Y CRECIMIENTO DENTAL Y ESQUELÉTICO. (Paciente pediátrico).

Los trastornos del desarrollo en los niños tratados cuando son menores de 12 años de edad por lo general afectan el tamaño, la forma y la erupción de los dientes, además del desarrollo craneofacial. La formación anormal de los dientes se manifiesta como tamaño reducido de la corona, raíces más cortas y cónicas, y microdontia; ocasionalmente, puede ocurrir la agenesia completa. La erupción de los dientes puede retrasarse.³¹

MIELOSUPRESIÓN.

La leucemia y su tratamiento (quimioterapia y radioterapia) son algunos de los estados que acompañan a la neutropenia, cuyo término denota una disminución del número de leucocitos neutrófilos en sangre periférica.

Otra complicación que se puede presentar es la anemia que se define como la reducción de la capacidad para transportar oxígeno de la sangre, casi siempre por una disminución de la tasa circulante de eritrocitos, o la disminución de la cifra de hemoglobina. Se desarrolla en algunas personas después de la ingestión de agentes quimioterapéuticos.

Cuando el paciente presenta trombocitopenia, derivada del tratamiento, es posible encontrar menorragias, petequias, equimosis espontáneas, e inclusive hemorragias. La encía y los sitios con enfermedad periodontal subyacente, llegan a sangrar espontáneamente o de manera secundaria a un trauma mínimo. El sangrado bucal puede ser leve, donde se observa petequias en labios, paladar o piso de boca; o severo donde se aprecia una hemorragia gingival persistente.



NECROSIS DE LOS TEJIDOS.

La necrosis de los tejidos, principalmente se presenta en pacientes que han sido tratados con radioterapia. El riesgo de la necrosis esta asociado directamente con la dosis de radiación y el volumen del tejido irradiado. Las manifestaciones clínicas comprenden dolor, pérdida reducida o completa de la sensación, fístula e infección.

La Osteorradionecrosis es una forma aguda de la osteomielitis con formación de secuestros óseos debido a una grave lesión por radiación de los vasos sanguíneos intraóseos, que predispone a infecciones refractarias y necrosis. Se presenta con mayor frecuencia en la mandíbula.

CARIES DENTAL.

Hay diversos factores de riesgo para adquirir la caries dental, entre ellos se encuentran: flora cariógena, concentraciones reducidas de proteínas antimicrobianas salivales, pérdida de elementos mineralizadores, así como también, la xerostomía que se puede presentar en pacientes con tratamiento oncológico.

Los agentes remineralizadores que contienen altas concentraciones de fosfato, calcio y fluoruro han producido efectos favorables clínicos e in vitro. Este método extiende el tiempo de contacto del fármaco activo con la estructura dental.³⁰

No se conocen efectos directos de la radiación sobre los dientes. El aumento de caries dental durante los tratamientos por radiación se debe a una modificación importante del pH de la saliva, que se hace más ácido, y a una reducción de su capacidad de taponamiento, debido a cambios de sus



electrolítos. La caries secundaria a la radioterapia se caracteriza por localizarse en la unión cemento-esmalte de las superficies bucolabiales. En las superficies lisas bucales y linguales suelen aparecer zonas blanquecinas u opacas, debido a la desmineralización del esmalte.

INFECCIONES.

BACTERIANAS.

Los organismos grampositivos que comprenden las especies *Streptococcus viridans* y los patógenos gramnegativos, entre los que se encuentran la *Pseudomonas aeruginosa*, especie *Neisseria* y *Escherichia coli*, se asocian con la infección sistémica de origen bucal.

MICÓTICAS.

La candidiasis (nombres alternativos: candidosis y moniliasis) es causada generalmente por el sobrecrecimiento oportunístico de *Cándida albicans* que puede presentarse en forma de levadura (espora), levadura con pseudohifas o en forma de largas hifas tabicadas ramificadas.

En el interior de la cavidad bucal las infecciones por *Cándida albicans* se presentan en la mucosa, donde adoptan varias formas clínicas. Algunas son blanquecinas y se pueden eliminar fácilmente mediante raspado. Otras tienen un aspecto rojo brillante, lo cual se debe a la atrofia y erosión del epitelio y a una inflamación del tejido conjuntivo subyacente.²⁹

Las lesiones micóticas presentan una serie de variables que contribuyen a su expresión clínica, incluyendo mielosupresión, lesión de la mucosa y afección salival. Además, los antibióticos que se utilizan durante la



neutropenia prolongada y/o terapia esteroide simultánea alteran típicamente la flora oral, creando así un ambiente favorable para el sobrecrecimiento micótico.^{30,31}

VIRALES.

VIRUS HERPES

Los virus herpes pueden asociarse con lesiones bucales de importancia clínica en los pacientes que reciben terapia para el cáncer. En la mayoría de los casos, las infecciones por el virus herpes simple (VHS), el virus varicela zoster (VZV) y el virus de Epstein Barr (EBV) son el resultado de la reactivación de un virus latente, mientras que las infecciones de citomegalovirus (CMV) pueden resultar de la reactivación de un virus latente o de un virus recientemente adquirido.

- **VIRUS HERPES SIMPLE**

El VHS suele entrar al organismo a través de soluciones de continuidad de la piel, aunque hay numerosas pruebas que puede atravesar la mucosa. El VHS-1 se presenta principalmente en lesiones localizadas por encima de la cintura y el VHS-2 en lesiones genitales.

En algunos pacientes la infección primaria por herpes no produce lesiones clínicas y sus síntomas clínicos son mínimos. Por ello la mayor parte de los pacientes desconocen que el virus ha entrado en su organismo. El periodo de incubación de éste virus, oscila entre 1 y 26 días, pero lo más frecuente es de 7 a 8 días.



Las lesiones surgen característicamente al mismo tiempo que la mucositis oral inducida por la quimioterapia y se convierten en ulceraciones mucosas confluentes similares a la estomatitis herpética primaria. Como tal, la estomatitis HSV puede confundirse con la mucositis ulcerativa inducida por la quimioterapia oncológica.

- **VIRUS VARICELA ZOSTER.**

La infección primaria por el VZV se conoce como varicela; la enfermedad recidivante se denomina herpes Zóster. Las lesiones son vesículas intraepiteliales llenas de líquido que aparecen sobre la piel y mucosas. El VZV es similar estructuralmente a otros miembros de la familia del herpes, de los que se diferencian solamente por pequeñas variaciones en el cociente guanina/citosina de su genoma.²⁹

En el paciente inmunocomprometido se pueden alterar las manifestaciones clínicas. La lesión se observa típicamente varias semanas después del término de la quimioterapia. Esto contrasta con el HSV, que suele ocurrir dentro de dos o tres semanas después de discontinuarse la quimioterapia.

- **VIRUS DE EPSTEIN-BARR.**

El virus de Epstein-Barr es similar al VHS y el VZV en cuanto a su estructura y tiene una serie de antígenos detectables específicos del virus y algunos que se expresan por diferenciación durante un proceso infeccioso. Se transmite a través de la saliva que contiene virus, los cuales fueron eliminados por las células epiteliales de la orofaringe de pacientes infectados.²⁹



La leucoplasia oral ha sido atribuida a la infección del virus de Epstein Barr (EBV) en los pacientes inmunocomprometidos. El riesgo de infección con EBV suele surgir característicamente meses después del cese de la terapia.³⁰

- **CITOMEGALOVIRUS.**

Es de estructura similar a los demás miembros de la familia de los virus del herpes. Se adquiere principalmente como infección en la niñez temprana. Cuando se contrae durante el desarrollo fetal, es posible que éste muera. Se transmite por medio de contacto sangre/sangre o íntimos y en transplante de órganos. Los síntomas que se presentan son leves y consisten en faringitis, malestar general, fiebre y linfadenopatía.

Durante periodos de inmunocompetencia reducida o inmunosupresión, el virus se reactiva y produce síntomas parecidos a los de la mononucleosis infecciosa. Las infecciones graves pueden llevar a hepatitis, neumonía, trombocitopenia o encefalitis.²⁹

La apariencia no es patognomónica y se caracteriza por ulceraciones múltiples leves o moderadas con márgenes irregulares. La lesión inicialmente se presenta durante los primeros periodos de regeneración medular (3 semanas después de discontinuarse la quimioterapia).



CAPÍTULO 6.
MANEJO ODONTOLÓGICO.



CAPÍTULO 6. MANEJO ODONTOLÓGICO.

6.1. ANTES DE LA ONCOTERAPIA.

El médico oncólogo del paciente, debe informar al dentista el estado médico y el plan de tratamiento oncológico. Por su parte, el dentista comunicará un plan de atención para manejar la enfermedad bucal, antes, durante y después de la terapia oncológica.

El paciente con leucemia, por lo general, es tratado por un especialista en oncología oral. La participación del equipo dental realiza un examen que permite evaluar la condición de la cavidad bucal para determinar las intervenciones dentales necesarias y así, reducir las complicaciones bucales durante la terapia y después de ésta.

Las medidas principales durante la atención dental antes de iniciar con el tratamiento oncológico se basan principalmente en una higiene bucal eficaz, consumo nutritivo apropiado y detección temprana de lesiones orales. Las prótesis mal ajustadas deben eliminarse, ya que podrían causar un trauma de consideración, en la mucosa bucal. Las infecciones de significación clínica como la caries dental, la enfermedad periodontal e infección pulpar; también tienen que ser tratadas.

Es de gran importancia explicar al paciente el programa de higiene bucal que deberá seguir. La mayoría de los protocolos de higiene oral comprenden cepillado dental, limpieza con hilo dental y enjuagues bucales.

La limpieza de los dientes con cepillo e hilo dental reducen el riesgo de infección bucal en los tejidos blandos. Algunas instituciones promueven su uso, mientras otras lo suspenden cuando los componentes sanguíneos periféricos disminuyen. ^{24, 27,30}



El cepillo dental debe ser suave o ultrasuave y con cerdas de nylon para reducir el riesgo de ocasionar traumatismos. La técnica de cepillado se basa en limpiar específicamente la porción gingival del diente y el surco gingival (método de Bass). Los agentes saborizantes de la pasta dental generalmente tienden a irritar los tejidos blandos, por lo tanto, debe considerarse una pasta que tenga un sabor relativamente neutral y con fluoruro.

Los pacientes que utilicen correctamente el hilo de seda dental sin traumatizar los tejidos gingivales, pueden continuar su uso durante el ingreso a la quimioterapia.

Se deben evitar los enjuagues bucales que contengan altas concentraciones de alcohol. Los enjuagues suaves como las soluciones salinas al 0.9% o soluciones de bicarbonato de sodio pueden ser eficaces.

ATENCIÓN DE HIGIENE ORAL RUTINARIA.

Cepillo dental:

- Cepillo de cerdas de nylon (2 a 3 filas).
- Cepillar con el método de Bass.

Dentífrico:

- Tolerancia del paciente.
- Se recomienda con fluoruro.
- Si la pasta dental causa irritación, enjuagues de solución salina al 0.9%.

Hilo dental:

- Técnica atraumática, con modificaciones si es necesario.

Enjuagues suaves:

- Solución salina al 0.9%.
- Solución de bicarbonato de sodio.



Fluoruro:

- Gel neutral de fluoruro de sodio al 1.1%.
- Gel de fluoruro estansoso al 0.4%.
- Aplicar con cepillo

Enjuague antiséptico.

- Clorhexidina al 0.12%.

6.2. DESPUÉS DE LA ONCOTERAPIA.

MUCOSITIS ORAL.

Una vez establecida la mucositis oral después del tratamiento, su severidad y el estado hematológico del paciente determinan el manejo odontológico.

Los protocolos de higiene bucal por lo general comprenden la limpieza atraumática de la mucosa bucal, el mantenimiento de la lubricación de los labios, de los tejidos bucales, el alivio del dolor y la inflamación.

Los productos que ofrecen alivio del dolor son los siguientes: aplicaciones tópicas de agentes anestésicos como la lidocaína viscosa al 2%, suspensiones de hidróxido de magnesio (antiácidos) combinados con agentes anestésicos tópicos y agentes recubridores de leche de magnesia.

Los analgésicos sistémicos que son usados son los opiáceos, los AINES están contraindicados especialmente si hay trombocitopenia, ya que intervienen en la adhesión plaquetaria.

Los enjuagues limpian y lubrican los tejidos, evitan la formación de costra y alivian la mucosa bucal dolorosa.



MANEJO ODONTOLÓGICO DE LA MUCOSITIS

- Enjuagues suaves.
 - Solución salina al 0,9%.
 - Solución de bicarbonato de sodio.
- Anestésicos tópicos.
 - Lidocaína: ungüento, aerosol.
 - Benzocaína: aerosol, gel.
- Agentes recubridores de la mucosa.
 - Kaopectate
 - Agentes que forman película (Zilactin).
- Analgésicos.
 - Fármacos opioides.
- Agentes experimentales en investigación:
 - Misoprostol (tópico).
 - Terapia láser de baja energía (de helio y neón, de aluminio-galio-arseniuro, de galio arseniuro):
 - Protegrinas y defensinas.
 - Factor de crecimiento transformador de células Beta-3.
 - Factor de crecimiento de queratinocitos.
 - Lisofilina.
 - Interleusina-11.



DISFUNCIÓN DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES.

Después de la quimioterapia y la radioterapia, la principal disfunción de las glándulas salivales que se presenta es la xerostomía. El manejo odontológico que debe darse a éstos pacientes es el siguiente:

- Eliminación de placa dento-bacteriana.
 - Cepillado dental.
 - Limpieza con hilo de seda dental.
- Remineralización.
 - Concentración alta de fluoruros de forma tópica.
 - Niños: Tópica y sistémica.
 - Adultos: Tópica.
 - Soluciones remineralizantes.
- Antimicrobianos.
 - Soluciones de clorhexidina (enjuagues).
 - Enjuagues orales con tetraciclina.
- Sialogogos.
 - Pilocarpina.
 - Betanecol.
 - Antoletritiona.

El manejo de la xerostomía incluye también el uso de sustitutos o sialogogos de saliva. Los sustitutos de saliva o las preparaciones de saliva artificial (enjuagues orales que contienen hidroxietil-, hidroxipropil-, o carboximetilcelulosa) son agentes paliativos que alivian la incomodidad de la xerostomía al humedecer temporalmente la mucosa bucal.



La pilocarpina es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos para uso como sialogogo. La dosis se administra hasta alcanzar una respuesta clínica óptima y reducir los efectos adversos al mínimo. El efecto adverso más común de pilocarpina es la hiperhidrosis; su incidencia y severidad son proporcionales a la dosis. También se ha observado náuseas, escalofríos, rinorrea, presión en la vejiga (urgencia y frecuencia urinaria), mareos, astenia, cefalea, diarrea y dispepsia. La pilocarpina suele aumentar el flujo salival dentro de 30 minutos después de ingerirse.

El enjuague de clorhexidina oral se ha utilizado en combinación con gel de fluoruro para controlar la flora cariógena. Las preparaciones que se venden comercialmente pueden contener cantidades apreciables de alcohol, que puede empeorar la xerostomía. Esto puede tomar una importancia particular ya que la xerostomía puede ocasionar un cambio hacia una flora más cariógena.³⁰

NEUROTOXICIDAD.

El manejo odontológico de las principales neurotoxicidades que se presentan en los pacientes que han recibido quimioterapia (hipersensibilidad dental y la disfunción del sentido del gusto) se dirige, a ofrecer al paciente una orientación con respecto al dolor. Los síntomas generalmente se resuelven dentro de una semana después del cese de la quimioterapia. La aplicación tópica de pastas fluoradas pueden mejorar el dolor dental. Los pacientes con dolor temporomandibular se manejan con relajantes musculares acompañados de fisioterapia (aplicaciones de calor húmedo, masaje, etc.).



DISFUNCIÓN TEMPOROMANDIBULAR.

Se trata al paciente con relajantes musculares y analgésicos. En caso de fibrosis en los tejidos blandos se recomiendan intervenciones fisioterapéuticas que incluyan ejercicios para estirar la mandíbula y el uso de aparatos protésicos ideados para reducir ésta lesión.

DESARROLLO Y CRECIMIENTO DENTOFACIAL.

El análisis cefalométrico en los pacientes infantiles es muy importante, ya que nos determina el grado de las lesiones. Hasta ahora, no se ha determinado el manejo odontológico, sin embargo, las intervenciones ortodónticas exitosas parece estar aumentando, en éstos pacientes. ³¹

NECROSIS DE LOS TEJIDOS.

En los pacientes con osteorradionecrosis (ORN) el manejo debe estar integrado en incluir la eliminación de trauma y evitar prótesis dentales en el sitio de ORN. Antibióticos tópicos como la tetraciclina o antisépticos como la clorhexidina pueden contribuir a la resolución de la lesión.

Se recomienda el uso de oxígeno hiperbárico porque aumenta la oxigenación del tejido irradiado y mejora la repoblación osteoblástica y la función fibroblástica. En casos muy severos de osteorradionecrosis, puede ser necesario realizar una mandibulectomía. La mandíbula puede reconstruirse para ofrecer continuidad de estética y función. ³⁰



INFECCIONES.

La infección micótica más frecuente que se presenta en los pacientes con tratamiento oncológico es la candidiasis. Los protocolos que utilizan agentes antimicóticos orales tópicos parecen tener eficacia variable en la prevención y tratamiento de infecciones micóticas en los pacientes con inmunidad debilitada. Diversos estudios demuestran la inhabilidad de la suspensión de nistatina, pero se sigue utilizando en muchos centros. Los antifúngicos de azoles sistémicos profilácticos pueden reducir eficazmente los niveles globales de colonización micótica oral y reducir el riesgo de candidiasis oral, siendo el fluconazol el agente más aceptado. La suspensión oral de fluconazol y la suspensión de anfotericina B pueden producir éxito clínico (curación o mejora) en los pacientes.³²

Las infecciones bacterianas pueden tratarse con antibióticos orientados debidamente a la información obtenida del cultivo y de los datos de sensibilidad.

La terapia tópica en las infecciones virales por lo general no es eficaz en el paciente inmunocomprometido. Actualmente, los fármacos principales que se usan para el tratamiento en pacientes con varicela zoster son el aciclovir y el famciclovir. El ganciclovir debe considerarse como una opción para la infección aguda del citomegalovirus.



CONCLUSIONES.

La leucemia aguda tiene una incidencia mayor en hombres con respecto a las mujeres de 3 a 2. En niños el sexo es indistinto y la forma linfoblástica es la que se presenta principalmente (83% aproximadamente).

La clasificación de la leucemia aguda más usada es la propuesta por un grupo de investigadores conformada por franceses, americanos y británicos (FAB) que se basa en la morfología celular.

Las manifestaciones clínicas generales de la leucemia aguda, se presentan debido a una insuficiencia medular y a una infiltración de células leucémicas a otros órganos y tejidos.

Para determinar el diagnóstico de la leucemia aguda, se realiza de primera instancia un examen morfológico de la sangre y de la médula ósea.

Para la eficacia del tratamiento en pacientes con leucemia aguda, es importante los siguientes factores: edad del paciente, el grupo de riesgo citogenético y la presencia o ausencia de un trastorno hematológico previo.

El pronóstico de la leucemia aguda es de 3 meses cuando no se consigue una remisión completa con el tratamiento. Con investigaciones actuales, en cuanto al tratamiento, la curación es un objetivo realista.



Las manifestaciones bucales pueden ser los primeros signos y síntomas de la leucemia aguda; por ello como cirujanos dentistas, debemos reconocer las lesiones principales que presentan éstos pacientes, antes de efectuar cualquier tratamiento dental por mínimo que éste sea.

La mucosa bucal es muy susceptible al tratamiento de la leucemia debido a una alta tasa de renovación celular de la mucosa, la microflora compleja y diversa que existe en cavidad bucal y el trauma de los tejidos durante la función bucal normal.

El cirujano dentista debe tener una estrecha comunicación con el médico oncólogo, con respecto al estado de salud y/o enfermedad que presenta el paciente, para poder realizar los tratamientos dentales pertinentes.



REFERENCIAS.

1. Mckenzie BS. *Hematología Clínica*. México: Manual moderno; 1991. P. 1-23.
2. Woodliff HJ. *Hematología Clínica*. México: Manual moderno; 1981. P. 1-24.
3. Ruiz AGJ. *Fundamentos de Hematología*. 2ª Ed. México: Médica Panamericana; 1998. P 31-44.
4. Harmening DM. *Clinical Hematology and fundamentals of hemostasis*. 3ª Ed. USA: F A Davis company; 1992. P. 294-321.
5. Louis FR. *Medicina Interna en Odontología*. España: Salvat; 1992. P. 396- 404.
6. Academia Nacional de Medicina. *Tratado de Medicina Interna*. 2ª Ed. México: Manual Moderno; 1993. P. 668-676.
7. Guízar J, Vázquez. *Genética Clínica*. 2ª Ed. México: Manual Moderno; 1994. P. 511-515.
8. Arber DA, MD, Stein AS, Carter NH, MS, Ikled D, Forman JS, Slovak LM. *Prognostic Impact of Acute Myeloid Leukemia Classification*. *Hematopathology* 2003; 119: 672-680.
9. Salamanca GF. *Citogenética Humana*. 2ª Ed. México: Médica Panamericana; 1990. P. 240-246.



10. Comité de Expertos en Oncología, Academia Mexicana de Pediatría. *Manifestaciones clínicas más comunes al diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL)*. Bol Méd Hosp Infan Méx 1999; 56(6): 353.
11. Puyal CM, Chimenos KE, Gutiérrez ME. *Agrandamientos gingivales*. www.opsa.com/arti/page3.html
12. Bayona AAL. *Lesiones Periodontales en la Leucemia Linfoblástica Aguda*. www.encolombia.com/ortopedivol197-reporte11-2.htm
13. Copete MA, Sheridan DP. *Large granular lymphocyte leukemia and its association with oral neutropenic ulcerations*. Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod 2000; 90: 474-477.
14. Porter SR. *Gingival and periodontal aspects of diseases of the blood and blood-forming organs and malignancy*. Periodontology 2000 1998; 18: 102-110.
15. Lindhe J. *Periodontología clínica e implantología odontológica*. 3ª Ed. España: Médica Panamericana; 2000. P. 355.
16. Genco RJ. *Periodoncia*. México: Interamericana Mc. Graw Hill; 1993. P. 265-266.
17. Carranza, F. *Periodontología Clínica*. 8ª Ed. México: Mc Gras-Hill Interamericana; 1998. P. 209-211.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



18. Rivera LR. *La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica (LAL) de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo*. Revista del Instituto Nacional de Cancerología 2000; 46(4): 260-266.
19. Paredes R, Aguilera. *Leucemias agudas en niños*. Rev. DAC Méd Méx 2003; 2(139): 113-115.
20. Sánchez E, Valle. *Resultados del tratamiento de la leucemia mieloide aguda en recaída*. Rev GEC Méd Méx 2003; 2(139): 110-112.
21. Stone RM. *Induction and post remission therapy: new agents*. Leukemia 2003; 17: 496-498.
22. Paris E, DMD, Draining J, MD, Stopper E, Stephen J, Shuster, Porter D, Solicitor PT. *Acute myelogenous leukemia: Advances and limitations of treatment*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 3(93): 257-263.
23. Appelbaum FR. *New targets for therapy in acute myeloid leukemia*. Leukemia 2003; 17: 492-495.
24. Strassburg M. *Mucosa Oral: Atlas a color de Enfermedades*. 3ª Ed. España: Marban Libros; 1996. P. 504-512.
25. Schubert MM, Epstein JB, Peterson DE. *Oral complications of cancer therapy*. 4ª Ed. Sta Louis: Mosby Year Book Inc; 1998. P. 644-655.



-
26. Wilkes JD. *Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy*. Semin Oncol 1998; 25(5): 538-551.
27. McKenna SJ, DDS,MD, Nashville. *Leukemia*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89: 137-139.
28. Clarke J, Butler R, Howarth G, Read L, Register G. *Exposure of oral mucosa to bioactive milk factors reduces severity of chemotherapy-induced mucositis in the hamster*. Oral oncology 2002; 38: 478-485.
29. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Ed. España: Harcourt; 1998. P. 197-207,369-372.
30. University of Bonn, Medical Center. *Complicaciones orales de la quimioterapia y radioterapia en cabeza y cuello*. www.meb.uni-bonn.de/cancernet/spanish/310577.html.
31. Underzo C, Fraschini D, Balduzzi A. *Long-term effects of bone marrow transplantation on dental status in children with leukaemia*. Bone Marrow Transplant 1997; 20(10): 865-869.
32. Lefebvre CD. *A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis*. Oral Oncology 2002; 38: 337-342.