



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS
FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

MARÍA DEL ROSARIO JUÁREZ SANDOVAL

TUTOR: C.D. SERGIO FERNANDO TABLADA LOZANO



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.

AGRADECIMIENTOS

Cuando un ciclo llega a su fin es bueno voltear y observar por todo lo que se ha pasado, pero más aún, recordar a aquellas personas que estuvieron durante el trayecto, siempre con la firme idea de ayudar.

Porque nos tomaron de la mano para no caer al tropezar, nos gritaron cuando no queríamos escuchar y nos abrieron los ojos para plantearnos en nuestra realidad ¡GRACIAS!

¡GRACIAS DIOS! por haberme otorgado el privilegio de estar acompañada de tan linda familia, porque no hay día que no diga lo feliz que soy a su lado y lo orgullosa que me siento de cada uno de ellos.

A ti Mamá, por darme tanto amor, tanta seguridad y sobre todo toda tu confianza, por enseñarme que ante la adversidad, la unión y el amor todo lo pueden, por cuidar de mí minuto a minuto, desde que te enteraste de mi llegada a este mundo, por ser mi ejemplo a seguir, por recordarme todo lo que anhelo ser, pero sobre todo por el gran amor que siempre me has dado. Mami te ¡AMO! sólo Dios sabe lo mucho que te amo.

A ti papá; no importa lo mucho o poco tiempo que estuviste a mi lado, importa el valor de un abrazo, un beso, un te quiero, todo eso que algún día me diste. Hoy lo escribo abiertamente; me duele el corazón y mis ojos se llenan de lágrimas por no poder verte, no poder sentirte y no poder escuchar de tu viva voz si estás orgulloso de mí, de tu hija. Hoy como todos los días de mi vida, me duele no tenerte, saber que estás, pero no poder verte. Sólo quiero decirte que en cada logro obtenido siempre estarás presente, Papá te ¡AMO! Pero sin duda alguna, te EXTRAÑO mucho más.

A mis grandiosos hermanos que llenan mi vida de felicidad y porque sé que nunca dejare de contar con todos ustedes. ¡GRACIAS! David, Gabriel, Paco, Luz, los ADORO, definitivamente una vida sin ustedes es difícil, mejor dicho imposible de imaginar.

A esas personas que compartieron conmigo no solo las aulas y las clínicas, sino también momentos agradables, risas lágrimas, estrés y hasta malos entendidos ¡MUCHAS GRACIAS! Mi estancia en la Facultad y en la Clínica de Argón no hubiese sido la misma sin cada uno de ustedes. Cada uno completamente diferente, pero a la vez cada uno esencial en mi vida AMIGOS MUCHAS GRACIAS POR SIEMPRE ESTAR AHÍ, siempre en el lugar ideal, en el momento exacto en la situación adecuada ¡GRACIAS!

Al mejor profesor que ningún aula de la Facultad me pudo dar; a mi doctor PP CHUY, ¡MUCHAS GRACIAS! Porque usted me enseñó el verdadero amor a la profesión, y el compromiso con los pacientes ¡GRACIAS!

Claro está y no puede faltar mi enorme agradecimiento a esta gran institución, la UNAM, jamás dejaré de decir con tanto orgullo que aquí están las aulas donde me formé y que soy orgullosamente universitaria

A todo el equipo del Seminario de Odontopediatría MUCHAS GRACIAS por seguir enseñándome y recordarme lo mucho que me falta por aprender, pero sobre todo lo que algún día quiero llegar a ser. ¡Gracias!



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

1. <u>LEUCEMIA</u>	11
1.1 Factores Etiológicos	11
1.2 Clasificación	12
1.2.1 Leucemia Aguda	12
1.2.2 Leucemia Crónica	13
1.3 Manifestaciones clínicas	14
1.3.1 Leucemia Aguda	14
1.3.2 Leucemia Granulocítica Crónica	17
1.3.3 Leucemia Linfocítica Crónica	18
1.4 Tratamiento	19
1.4.1 Leucemia aguda	19
1.4.2 Leucemia Granulocítica Crónica	21
1.4.3 Leucemia Linfocítica Crónica	22
1.4.4 Radioterapia	22
1.4.5 Trasplante de médula ósea	23
2. <u>MANIFESTACIONES PERIODONTALES Y BUCALES DE LA LEUCEMIA</u>	25
2.1 Enfermedades periodontales causadas por la quimioterapia y radioterapia	31
2.2 Enfermedades periodontales causadas por el trasplante de medula ósea	33
3. <u>MUCOSITIS ORAL</u>	35
3.1 Clasificación de la mucositis según la OMS	37
3.2 Terapias para la prevención y tratamiento de la mucositis	40
3.2.1 Lidocaína	40
3.2.2 Clorhexidina	41



3.2.3 Bencidamina.....	42
3.2.4 Nistatina.....	42
3.2.5 Especies vegetales.....	42
3.2.6 Crioterapia.....	43
3.2.7 Alopurinol.....	43
3.2.8 Capsaicina.....	44
3.2.9 Corticosteroides	44
3.2.10 Inmunoglobulina.....	45
3.2.11 Láser.....	46
3.2.12 Propantelina.....	46
3.2.13 Prostaglandina E2.....	47
3.2.14 Vitamina E.....	47
4. <u>GINGIVITIS ÚLCERO NECROSANTE</u>.....	48
4.1 Factores Predisponentes.....	49
4.2 Síntomas y signos primarios.....	51
4.3 Síntomas y signos secundarios.....	52
4.4 Diagnóstico.....	53
4.4.1 Diagnóstico diferencial.....	53
4.5 Tratamiento.....	55
5. <u>HIPERPLASIA GINGIVAL</u>.....	57
5.1 Manifestaciones clínicas.....	57
5.2 Hiperplasia gingival inducida por fármacos.....	58
5.3 Ciclosporina.....	60
5.4 Tratamiento.....	62

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA



INTRODUCCIÓN

El odontólogo en su práctica diaria está expuesto a intervenciones quirúrgicas, entendiéndose por esto, todo procedimiento donde exista contacto íntimo con sangre.

La realización de una buena historia clínica no siempre será suficiente para establecer un correcto diagnóstico y mucho menos resultados óptimos por parte del tratamiento que el odontólogo plantee. Esto debido a que pueden existir manifestaciones orales que para el profesionalista son completamente desconocidas o no son indicativas de alguna patología, pasándolas por alto, planteando diagnósticos y por lo tanto tratamientos erróneos.

La mayoría de las enfermedades que comprometen sistémicamente al paciente dan signos de su existencia mediante manifestaciones en la cavidad oral, es por esto que el papel del odontólogo es primordial para la detección de éstas, ya que con un diagnóstico oportuno ayudará al establecimiento de tratamientos efectivos y como resultado la salud integral del paciente.

La leucemia es una neoplasia maligna de los tejidos hematopoyéticos, en la que hay una proliferación diseminada de leucocitos anormales en la médula ósea. Estas células blásticas, inmaduras e indiferenciadas, aparecen reemplazando a las células normales en la médula ósea y se acumulan en otros tejidos y órganos del cuerpo entre los cuales está, la cavidad oral.

La leucemia se clasifica de acuerdo con la morfología de los leucocitos anormales predominantes en la médula ósea. Estos tipos se clasifican adicionalmente como crónicos o agudos, según la progresión



ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA.



del curso clínico y el grado de diferenciación o maduración de las células anormales predominantes.

Enfermedades periodontales como las hiperplasias gingivales, la mucositis o enfermedades necrosantes, son indicativos de que el paciente al cual estamos tratando, podría ser portador de esta enfermedad neoplásica; la leucemia.

Un estudio de sangre es suficiente para saber si nuestras sospechas son acertadas y si nuestro paciente presenta dicha enfermedad, si éste es el caso, es importante saber que las acciones odontológicas están limitadas únicamente a medidas preventivas y que toda intervención odontológica tendrá que ser vigilada y autorizada por su médico tratante, debido a que estos pacientes son susceptibles a todo tipo de infecciones las cuales por mínimas que parezcan ser, lo pueden llevar a la muerte. De igual manera el mínimo sangrado provocado por el odontólogo puede provocar al paciente a una hemorragia, ya que sus niveles plaquetarios están muy por debajo de lo normal.

Tratamientos como la quimioterapia, radioterapia o hasta un trasplante de médula ósea en estos pacientes dan como resultado afecciones bucales que el odontólogo tendrá que resolver para mejorar la calidad de vida del paciente, así como su salud.



ANTECEDENTES

La leucemia fue descubierta casi al mismo tiempo por dos médicos brillantes que llevaron a cabo estudios cuidadosos, tanto en sus enfermos como en autopsias (Dameshek y Gunz 1964).

El primero en describir esta enfermedad fue Velpeau en 1827, el cual observó un paciente de 63 años con fiebre, debilidad y un crecimiento descomunal del abdomen. Él encontró en la autopsia un hígado y un bazo enormes (el bazo pesó 4 kilos), y la "sangre era como una papilla de avena que recordaba la consistencia y el color de las levaduras del vino tinto".

Por otra parte, Barth estudió en 1839 un paciente cuya sangre fue analizada por Donne, el cual observó en la autopsia al microscopio, unos "glóbulos mucosos muy parecidos a las células del pus". De acuerdo con esta secuencia, Donné habría sido la primera persona que describió microscópicamente las células leucémicas.¹

Los estudios iniciales de pacientes vivos con leucemia se hicieron en 1845 por tres investigadores de la misma época:

En 1845 Virchow en Alemania, el cual llamó a la enfermedad sangre blanca y fue el primero en proponer que el problema no era infeccioso sino una patología diferente que afectaba a ciertos órganos.²

En este mismo año Bennett y Craigie en Escocia, reconocieron también la entidad como un problema propio de los glóbulos blancos.

¹ Ortega JJ. Leucemias Agudas en niños. En: Sans-Sabrafen J. Hematología clínica. Mosby / Doyma Libros. 3ª ed. Barcelona. 1994; 320

² Id. Pág. 321.



Virchow, quien llegaría a ser uno de los grandes hombres en la patología mundial, introdujo dos años después el término leucemia, el cual ha perdurado hasta nuestros días, dado que el nombre de leucocitemia propuesto por Bennett prevaleció sólo por corto tiempo.

Virchow diferenció en su trabajo la leucemia de la leucocitosis, describiendo a la vez dos tipos de leucemia:

- Esplénica, asociada con la esplenomegalia
- Linfática, donde se presentaba aumento de tamaño de los ganglios linfáticos.

Años después, en 1857, hubo otros aportes novedosos. Friedreich describió por primera vez una modalidad de leucemia que llamó aguda y Neumann estableció la existencia de la leucemia mielógena, conceptos novedosos para aquel tiempo.

Es importante reconocer el trabajo de estos pioneros en el descubrimiento de la leucemia, sobre todo porque científicamente, la clasificación y el estudio de la leucemia no pudieron visualizarse sino hasta que se conoció la tinción de Erlich en 1891, la cual permitió diferenciar las distintas etapas madurativas de los leucocitos e identificar las diferentes variantes de las células leucémicas, mediante la punción directa en la médula ósea dando lugar a la citoquímica, un conjunto de técnicas que permiten el diagnóstico y clasificación de las leucemias de una forma rápida así como establecer un plan de tratamiento específico para cada una de ellas.³

Pero siguiendo el desarrollo escalonado de las técnicas diagnósticas llegamos al inmunofenotipo. Estas técnicas llegaron con el conocimiento de los anticuerpos monoclonales hace ya más de dos

³ Id.



décadas. Estas proteínas son capaces de unirse específicamente con antígenos proteícos que se encuentran en la membrana de las células sanguíneas, las cuales permiten la distinción de cada tipo celular incluso dentro de cada línea celular. Estas técnicas lo que han conseguido es identificar y tipificar aún más la población leucémica. Permiten, por otro lado, llegar a detectar más allá del microscopio óptico la célula leucémica.⁴

En los últimos años se han desarrollado una serie de técnicas que se basan en detectar alteraciones cromosómicas en el seno de las células leucémicas, llegando a acercarnos más a la base genética de las leucemias. Estas técnicas son: la citogenética, técnica desarrollada alrededor de los años 60 y que dio lugar al descubrimiento del cromosoma Filadelfia ó t que se basa en la visualización de todos los cromosomas de una célula buscando alteraciones estructurales o numéricas y la biología molecular desarrollada desde los años 80, que es la representación de esas alteraciones a nivel génico o interno de los cromosomas. Estas técnicas surgieron ante la necesidad de adentrarnos en el corazón de la célula cancerosa en un intento de detectar alteraciones responsables de la proliferación incontrolada de dichas células.

Con estas técnicas se han conseguido identificar alteraciones cromosómicas, en algunos casos específicos de determinado tipo de leucemias. Esto ha tenido una gran repercusión a distintos niveles: a nivel diagnóstico, podemos confirmar con más seguridad la identificación de un tipo de leucemia, permitiendo su seguimiento tras administrar el tratamiento llegando a detectar cantidades muy pequeñas de células residuales (es lo que se llama enfermedad mínima residual) donde no son detectadas con otros métodos; a nivel de tratamiento, con la detección de

⁴ lb 234



estas alteraciones se ha demostrado que esas células aumentan su resistencia a los fármacos requiriendo mayor agresividad terapéutica y por último, a nivel pronóstico desde el diagnóstico se sabe que aquellas leucemias con trastornos cromosómicos presentarán una peor evolución.

En 1903 la leucemia se clasificaba en aguda (linfocítica, mielocítica, monocítica o eritroleucemia) y en crónica (linfocítica o mielocítica) (Reschad y Schilling-Torgau 1913). Sin embargo, no fue sino hasta 1930, al comenzar a realizarse en Europa los aspirados de médula ósea, que empezaron a comprenderse mejor las alteraciones morfológicas de las células madres que producen esta enfermedad.⁵

Quimioterapia

Fue en 1948 cuando Farber empleó con algún éxito la aminopterina (un antagonista del ácido fólico) en el tratamiento de enfermos con leucemia. Hasta entonces la supervivencia media de estos pacientes era de cinco meses.

En la década de los cincuenta, drogas como mercaptopurina, ciclofosfamida y corticoides fueron a añadirse al entonces menguado arsenal terapéutico contra estas enfermedades. Posteriormente, en los sesenta y setenta se introdujeron nuevos fármacos antineoplásicos, tales como, antracíclicos (doxorubicina y daunorubicina), asparraginasas, y epipodofilotoxinas. Estos fármacos eran usados en pacientes que tras ser tratados con otros agentes más conocidos no habían conseguido una respuesta, por lo que los resultados eran infravalorados. Hasta ese momento se utilizaban los fármacos de forma única (monoterapia), obteniéndose remisiones completas en un 20-60%. Pero paralelamente a

⁵ lb 235



estos descubrimientos, Skipper en los años sesenta introdujo una serie de conceptos en el tratamiento de las leucemias que supuso un replanteamiento de la estrategia antitumoral.

Esto fue posible por los trabajos sobre cinética tumoral en líneas celulares en ratones. La conclusión más importante de estos trabajos fue que el crecimiento del tumor seguía una cinética de primer orden; es decir, que cada fármaco antineoplásico destruía un porcentaje fijo de células, independientemente de la cantidad de masa residual. Como segunda conclusión, existe una relación inversa entre la cantidad inicial de células tumorales y la curabilidad del tumor. Pero se comprobó que todos los tumores no seguían el mismo patrón de crecimiento y que la fracción de células tumorales en crecimiento no es constante sino que decrece conforme aumenta la masa tumoral. A estos trabajos se añadieron los conocimientos sobre cinética celular y mecanismos de acción de los agentes antineoplásicos.⁶

La división celular sigue unas fases, por las que pasan las células desde un estado de reposo hasta completar dicha división. Esta tiene una importancia decisiva si tenemos en cuenta que la mayoría de los fármacos antineoplásicos tienen un mayor efecto sobre las células en división y menos sobre las que están en reposo.

Todos estos conocimientos hicieron que se iniciara, en los años sesenta, la poliquimioterapia, la cual debe seguir los siguientes principios:

- a)** Sólo los fármacos activos individualmente son útiles en combinación.
- b)** Cuando existan varios fármacos con el mismo tipo de acción se elegirá aquel cuyos efectos secundarios no se sumen a otros fármacos elegidos.

⁶ Sallan SE, Cohen HJ. Therapy for Acute Lymphocytic Leukemia in children. En: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. (edit). Hematology. Churchill Livingstone. New York. 1995; 1075



- c) Los fármacos se deben emplear a dosis óptimas y esquema de administración según su mecanismo de acción (es decir, si actúa sobre la fase de síntesis, al prolongar el tiempo de administración conseguirá alcanzar mayor número de células en división.
- d) Las combinaciones o ciclos se deben administrar a intervalos convenientes, dando un tiempo mínimo a la recuperación medular y por otro lado no demorar mucho el siguiente ciclo para evitar que células tumorales residuales se sigan dividiendo.⁷

Con todos estos conocimientos se comenzaron a aplicar en los años setenta y de manera más extensa en los ochenta, los llamados protocolos de quimioterapia en el seno de grupos cooperativos de Hospitales o Sociedades de Hematología, estableciéndose un esquema común a todos y dividiendo el tratamiento en fases:

1. **Fase de inducción**, en la cual se aplican como mínimo tres drogas que consiguen una citorreducción inicial de la enfermedad consiguiendo la remisión completa.
2. **Fase de consolidación**, en la cual se administran otras drogas que por su mecanismo de acción intentan acabar con la enfermedad residual.
3. **Fase de mantenimiento**, fase muy importante que tiene como objeto mantener y terminar totalmente con la enfermedad que pudiera existir residualmente.⁸

Paralelamente a estas fases se aplicaba la profilaxis neuromeningea, que consiste en administrar quimioterapia (mediante punciones lumbares en el Líquido cefalorraquídeo) y/o radioterapia sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) con el objeto de erradicar células leucémicas acantonadas

⁷ Ib. 1077

⁸ Ib. 1081



en regiones donde la quimioterapia intravenosa no llega en cantidad suficiente.

El tratamiento de gran cantidad de pacientes con estos protocolos hizo que en la década de los ochenta se comenzaran a estudiar los factores pronósticos que podrían tener influencia en el éxito del tratamiento. Esto supuso un mayor acercamiento al tratamiento cada vez más individualizado de los pacientes.

Trasplante de Médula Ósea

En el año 1945 tras las explosiones en Japón se creó un gran interés en las patologías derivadas de la exposición del cuerpo a grandes dosis de radiación. A raíz de estos hechos se observó que ratones sometidos a dosis letales de radiación podían ser protegidos mediante la administración parenteral de médula ósea procedente de ratones gemelos idénticos no irradiados (Lorenz.1951). Posteriormente se demostró que esto era debido a la colonización del ratón irradiado por células del donante. Estos ratones conseguían sobrevivir 30 días, pero fallecían antes del día 100 a causa de una enfermedad caracterizada por diarrea intensa, pérdida importante de peso y lesiones cutáneas. En 1967 se dio nombre a este conjunto de signos y síntomas, “enfermedad injerto contra huésped” demostrándose que las células responsables de esta enfermedad eran los linfocitos inmunocompetentes inoculados a través de la médula del donante en el organismo del receptor.

En esta época se descubrió el sistema HLA(1958), que consiste en un sistema de genes que inducen la producción de una gran variedad de antígenos de histocompatibilidad, que son proteínas situadas en la superficie de determinadas células y que suponen el código de identidad



ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA.



necesario para ser reconocidas por el sistema defensivo del organismo y evitar su destrucción.

Cada persona tiene unos antígenos HLA determinados, heredados de su padre y de su madre. El conocimiento de este sistema ha sido de gran importancia en el desarrollo de los trasplantes ya que la existencia de compatibilidad entre los sistemas HLA de donante y receptor es un requisito muy importante en la realización de un trasplante alogénico.⁹

En 1971 Thomas, personaje muy importante en la Hematología, comenzó a realizar trasplantes alogénicos en leucemias utilizando como acondicionamiento irradiación corporal total, siendo al año siguiente cuando realizaron el primer trasplante alogénico con éxito en un paciente con aplasia medular. Con respecto a los niños el primer trasplante con éxito fue realizado en 1968 en un paciente con una Inmunodeficiencia Combinada Severa. Desde entonces y hasta la actualidad se han producido avances en los tratamientos de acondicionamiento, especialmente en las enfermedades malignas intentando aumentar su eficacia y disminuir su toxicidad; se ha mejorado enormemente el conocimiento sobre el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones del trasplante lo cual ha conllevado a una disminución de la mortalidad tóxica de la técnica y por último se ha producido un gran avance en el tratamiento de soporte y en el conocimiento del sistema HLA.

Por otro lado, en la década de los ochenta se comprobó la eficacia del TMO alogénico en rescatar una proporción de pacientes con recidivas medulares precoces, alcanzándose supervivencias libres de enfermedad entre 40-60%.¹⁰

⁹ Mani S, Buzaid AC, Cadman E. Pharmacology of antineoplastic Agents, multidrug resistance, and the future. En: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al.(edit). Hematology. Churchill Livingstone. New York.1995; 915

¹⁰ Ib 920



1. LEUCEMIA

Este trastorno es una enfermedad maligna que afecta los leucocitos de la médula ósea. Las células malignas reemplazan y suprimen los elementos medulares normales y originan anemia, trombocitopenia y deficiencia de leucocitos de función normal. Con el tiempo las células leucémicas infiltran otros órganos del cuerpo y destruyen tejido sano.¹¹

1.1 Factores Etiológicos

En casi todos los casos se desconoce la causa del trastorno, pero se han establecido bien varios factores que aumenten el riesgo de la enfermedad. En algunos de los casos de leucemia influyen factores genéticos y se han publicado casos de familias con una frecuencia alta de la enfermedad. Varios trastornos genéticos, como los Síndromes de Down, Klinefelter y Fanconi, también se acompañan de un riesgo mayor de leucemia.¹² Se sabe que la radiación aumenta de manera importante el peligro de leucemia; por ejemplo se observó una frecuencia alta del trastorno en supervivientes de las explosiones atómicas y también en los primeros radiólogos. Los pacientes con antecedentes de radioterapia también tienen una frecuencia mayor de leucemia.

Se ha relacionado la exposición a ciertas sustancias químicas y fármacos con un riesgo mayor de leucemia, asimismo al benceno y se han publicado leucemias agudas consecutivas al uso del fármaco para artritis fenilbutazona y al antibiótico cloranfenicol. Quienes se tratan con ciertos fármacos anticancerígenos tienen mayor riesgo de leucemia; son en particular susceptibles los enfermos que se tratan de linfoma con quimioterapia y radiación.¹³

¹¹ Malcolm A Lynch. Medicina Bucal de Burket. Mac Graw Hill Interamericana 1996. Pág 522

¹² Gale RP. Golde DW. The Leukemia and Lymphoma. Ed. New York: Alan R Liss; Ed 1987.

¹³ Malcolm Ob cit. Pág. 523.



Durante mucho tiempo se ha sospechado de los virus, como una causa de leucemia en el hombre, pero hasta la fecha sólo se habían aislado de formas animales de la enfermedad. Recientemente se demostró que la leucemia de células T del adulto, una forma de afección endémica en el Caribe, partes de Japón y África Central, se debe al virus de leucemia de células T humana. Esta forma de leucemia puede contagiarse por intercambio de sangre. No se han aislado virus de las formas más comunes de la enfermedad.¹⁴

1.2 Clasificación

La leucemia se clasifica como aguda crónica o según el tipo celular.

1.2.1 Leucemia Aguda

Las leucemias agudas se dividen en dos grupos mayores:

- Linfocítica aguda (LLA)
- Mielógena aguda (LMA)

El tipo común del LLA, que constituye el 65% de los casos, deriva de los linfocitos B o sus precursores. El de células T comprende el 20% de los pacientes y el 15% se clasifica como leucemia de célula nula porque se origina de la célula T o B.

La LMA se divide en siete subtipos según la morfología celular

- M1 LMA sin maduración
- M2 LMA con maduración
- M3 promielocítica
- M4 mielomonocítica aguda
- M5 monocítica aguda
- M6 eritroleucemia aguda
- M7 megacariocítica aguda¹⁵

¹⁴ Id.

¹⁵ Champlin R Golde DW. The Leukemias, eds. Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw Hill; 1554



1.2.2 Leucemia Crónica

Las leucemias crónicas se caracterizan por la presencia de gran número de células bien diferenciadas en médula ósea, sangre periférica y tejidos y una evolución clínica prolongada incluso sin tratamiento. Por ello la diferencia de la aguda, en la cual predominan células inmaduras y la evolución clínica, cuando no se trata, conduce a la muerte en meses. Los dos tipos principales de leucemia crónica son:

- Granulocítica crónica
- Linfocítica crónica

Que difieren en su evolución, presentación, pronóstico y tratamiento.

Leucemia Granulocítica Crónica

La leucemia granulocítica crónica (LGC) fue el primer tipo de leucemia que identificaron los médicos en la década de 1840, cuando se observaron alteraciones macroscópicas en la sangre de pacientes con esplenomegalia. La LGC es la forma de leucemia que se relaciona más estrechamente con exposición a radiación ionizante y sustancias químicas tóxicas. La enfermedad se identifica por alteraciones genéticas que se observan en los cromosomas del paciente; el 90% de los enfermos con LGC tiene el cromosoma Filadelfia, un defecto genético adquirido que resulta de la translocación de material genético del cromosoma 22 al 9; otra alteración es el agotamiento de fosfatasa alcalina de los leucocitos. Estas dos anomalías bioquímicas no se encuentran en las otras formas de leucemia.¹⁶

La LGC tiene dos fases:

- Crónica
- Blástica

¹⁶ Malcolm Ob. cit. Pág 525.



Durante la primera, se encuentra gran número de granulocitos en médula ósea y sangre periférica, pero las células conservan sus funciones normales.

Se requieren entre cinco y ocho años después de formarse la primera célula LGC para que se presenten signos y síntomas clínicos. La fase blástica que tiene lugar dos a cuatro años después del diagnóstico, se caracteriza por la transformación maligna adicional en células inmaduras, que actúan en forma similar a las de la leucemia aguda.¹⁷

Leucemia Linfocítica Crónica

La LLC se debe a una infección maligna de progresión lenta que afecta a los linfocitos. Más del 90% de los casos incluye linfocitos B que tienen a su cargo la síntesis de inmunoglobulina. Más que los T que constituyen solo el 5% de las afecciones. En la LLC los linfocitos B no llevan a cabo su función inmunitaria normal y no se diferencian en células plasmáticas normales que producen inmunoglobulina cuando se exponen a un antígeno. Una razón de la evolución lenta de la enfermedad es que a diferencia de las células en otras formas de leucemias, las de LLC no suprimen las células medulares normales hasta una fase tardía de la evolución de la enfermedad.

1.3 Manifestaciones clínicas

1.3.1 Leucemia Aguda

La leucemia aguda puede ocurrir a cualquier edad, pero es común encontrar LLA en niños, en tanto que la LMA es más común en adultos. Los signos y síntomas de la leucemia aguda resultan de la supresión de la médula ósea o la infiltración de células leucémicas en otros órganos y

¹⁷ Id.



tejidos. Las alteraciones medulares causan anemia, trombocitopenia y disminución de la función normal de los neutrófilos. La anemia produce palidez, disnea y fatiga que es el síntoma de presentación más común.¹⁸

La trombocitopenia origina hemorragias espontáneas, como petequias, equimosis, epistaxis, melena, aumento de la hemorragia menstrual y hemorragias gingivales cuando las plaquetas disminuyen de 25000/mm³. (Fig.1), (Fig. 2)



Fig. 1 Equimosis gingival.



Fig. 2 Hemorragia gingival¹⁹

Casi la mitad de pacientes tiene molestia de púrpura o hemorragia cuando se establece el diagnóstico. Aunque casi todas las hemorragias se deben a la plaquetopenia, puede haber coagulación intravascular diseminada por sustancias liberadas de células leucémicas que activan la coagulación. Estos enfermos que suelen tener leucemia promielocítica, tiene la combinación irónica de trombosis y hemorragia debido al agotamiento de factores de coagulación

¹⁸ Ib. 523.

¹⁹ Herbert F. Wolf. Periodoncia. 3a edición . Masson pág 90



Aunque los pacientes leucémicos suelen presentar una cifra notablemente mayor de leucocitos, éstas células leucémicas no tienen funciones normales de migración, fagocitosis o bactericida. En consecuencia una complicación frecuente de la enfermedad es la infección y la causa más común de morbilidad y mortalidad. La fiebre es un signo temprano de la enfermedad, debido a infecciones recurrentes de pulmones, vías urinarias, piel boca recto y vías respiratorias superiores.

La infiltración de órganos y tejidos por células leucémicas origina linfadenopatía con hepatomegalia y esplenomegalia. (Fig.3) Las células pueden infiltrar al sistema nervioso central o nervios periféricos y causar parálisis de pares craneales, parestesia, anestesia y parálisis.²⁰

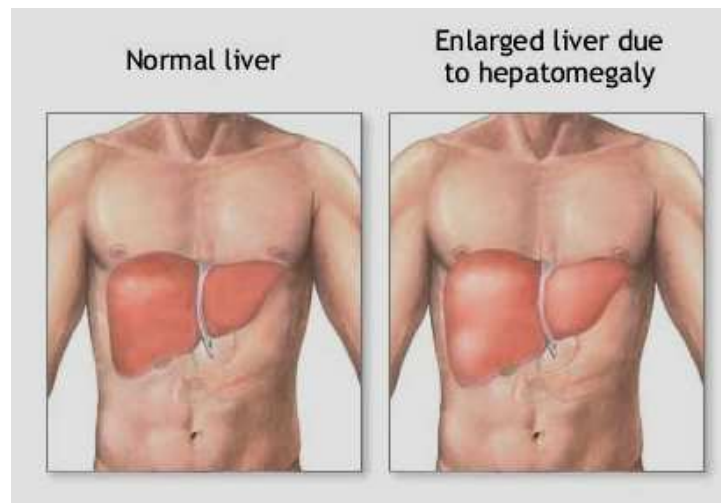


Fig.3 Hepatomegalia²¹

Los tumores localizados constituidos por células leucémicas se llaman “cloromas” su superficie se torna verde cuando se expone a la luz por la presencia de mieloperoxidasa.²²

²⁰ Id.

²¹ <http://aesculapius.iespana.es/hepatomegalia.jpg>

²² Id.



El diagnóstico de leucemia aguda se establece con un examen de laboratorio de sangre periférica y médula ósea. La cifra periférica de leucocitos suele estar elevada, pero en algunos casos es normal o hay leucopenia; se denomina leucemia subleucémica o aleucémia. En casi todos los pacientes se encuentran cifras importantes de precursores granulocíticos o linfocíticos inmaduros o incluso células madre en sangre periférica acompañadas de anemia y trombocitopenia importantes. El examen microscópico de un aspirado de médula ósea establece el diagnóstico.²³

1.3.2 Leucemia Granulocítica Crónica

El enfermo no nota síntomas durante los primeros años y la enfermedad puede descubrirse en un examen rutinario en el que se observa esplenomegalia o una cifra elevada de leucocitos. Los primeros signos y síntomas suelen ser secundarios a anemia o al agrupamiento de leucocitos en bazo y médula ósea. La anemia causa debilidad, fatiga y disnea de esfuerzo, en tanto que el dolor óseo o abdominal en el cuadrante superior izquierdo se debe a las alteraciones del bazo y la médula ósea. A medida que la enfermedad progresa la trombocitopenia puede causar petequias, equimosis y hemorragia

Durante esta etapa, los estudios de laboratorio muestran una cuenta notablemente elevada de leucocitos que pueden llegar a varios cientos de miles por milímetro cúbico. La médula ósea es hiper celular.

El diagnóstico es confirmado por la presencia del cromosoma Filadelfia en el 90% de los casos y la ausencia de fosfatasa alcalina leucocítica. (Fig.4) El paciente suele sobrevivir algunos años antes de que la afección evolucione a la fase blástica. Esta última transformación puede ocurrir de manera súbita o desarrollarse con lentitud durante meses. Los

²³ lb.524.

síntomas debidos a esplenomegalia empeoran y pueden afectarse otros órganos en particular el hígado, ganglios linfáticos y piel. La muerte ocurre en el transcurso de meses del inicio de la fase blástica.²⁴

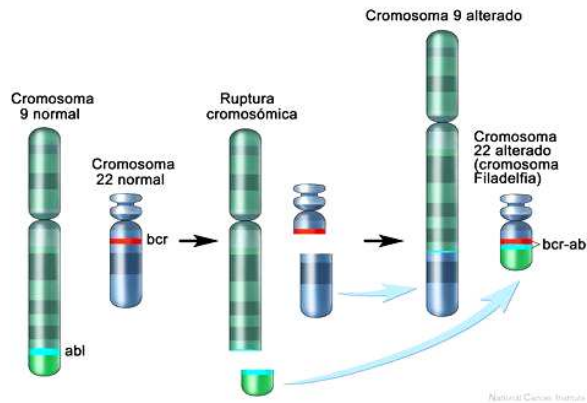


Fig. 4 Cromosoma Filadelfia²⁵

1.3.3 Leucemia Linfocítica Crónica

Como resultado de una evolución lenta no es raro que la afección se detecte de manera casual en un hemograma rutinario antes que sean obvios cualquier signo o síntoma. La sangre periférica muestra muchos linfocitos pequeños bien diferenciados; pueden encontrarse cientos de miles e incluso millones de células por milímetro cúbico.

La fase asintomática de la enfermedad puede durar años, pero finalmente aparecen los signos y síntomas de la infiltración de células leucémicas en médula ósea, ganglios linfáticos u otros tejidos. La infiltración medular causa anemia y trombocitopenia y produce palidez, debilidad, disnea y púrpura. La infiltración de otros tejidos produce linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia e infiltrados leucémicos de piel o mucosa.²⁶ (Fig.5)

²⁴ lb.525

²⁵ http://fundacionannavazquez.files.wordpress.com/2008/03/cdr0000558048_large.jpg

²⁶ Id

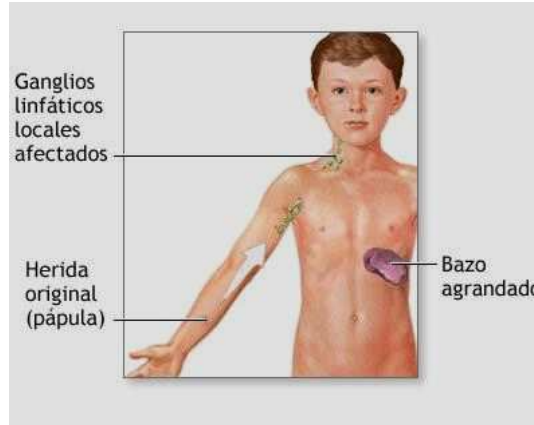


Fig.5 Esplenomegalia²⁷

La linfadenopatía cervical y el crecimiento amigdalino son signos frecuentes de LLC en cabeza y cuello. Los pacientes con LLC muestran cierto grado de hipogammaglobulina, con aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas; también son comunes las debidas a virus varicela-zoster.

En una fase tardía de la enfermedad, la linfadenopatía masiva puede causar obstrucción intestinal o uretral e ictericia obstructiva. Los infiltrados leucémicos originan masas en la piel, disfunción hepática, mala absorción intestinal, obstrucción pulmonar o compresión del sistema nervioso central o periférico. Las inmunoglobulinas anormales pueden producir anemia hemolítica o trombocitopenia.²⁸

1.4 Tratamiento

1.4.1 Leucemia Aguda

La terapéutica de elección en pacientes con leucemia aguda es el uso de fármacos quimioterapéuticos antileucémicos. Los medicamentos citotóxicos se utilizan a dosis que destruyen más del 99% de las células leucémicas. La quimioterapia se divide en etapas: *Inducción*, es un

²⁷ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/tnails/17212t.jpg>

²⁸ lb. 526.



régimen de de mielosupresión intenso con una combinación de fármacos citotóxicos que intenta lograr la remisión. La *consolidación* pretende evitar la recaída con un segundo curso de tratamiento intensivo. La quimioterapia de sostén consiste en una dosis más baja de medicamentos, que pueden continuarse periódicamente durante meses o años.

La quimioterapia utilizada depende del tipo de leucemia. El tratamiento de LLA en niños representa una de las historias dramática del éxito de la quimioterapia para cáncer. Antes los pacientes de LLA morían en meses, pero hoy en día se logra la remisión en mas de 90% de los niños después de la quimioterapia de inducción y consolidación y la mitad de estas remisiones se prolonga lo bastante para considerarse curaciones. Se utiliza el término *remisión* cuando el paciente es asintomático, las cifras de sangre periférica son normales y hay menos de 5% de blastos en la médula. Se ha encontrado que es más eficaz una combinación de medicamentos que alguno aislado.

En el tratamiento de LLA se utiliza ampliamente la combinación de vincristina, prednisona y daunorrubicina. Después de lograr la remisión en quienes se someten a quimioterapia, casi todos los centros de cáncer utilizan una combinación de radioterapia de cerebro y metotrexato intratecal para prevenir la complicación antes común de recaída en sistema nervioso central.²⁹

No se ha tenido tanto éxito con la terapéutica de LMA y la mayoría de los pacientes mueren en el transcurso de dos años del diagnóstico. Una razón importante de la mortalidad alta es la toxicidad de la combinación de medicamentos utilizados para tratarla. Una combinación de fármacos de uso común es daunorrubicina, arabinosilcitosina y 6

²⁹ lb 527.



tioguanina (DAT). Esta combinación altamente tóxica agota esencialmente la médula de elementos normales.³⁰ Además de la quimioterapia, el tratamiento de la leucemia aguda incluye cuidados de apoyo durante la aplasia medular grave. Las transfusiones de plaquetas han reducido de manera importante la mortalidad por hemorragia. Se utilizan ampliamente eritrocitos aglomerados para disminuir los signos y síntomas de anemia y en pacientes con CID heparina para prevenir trombosis de células leucémicas malignas.

La principal causa de muerte en pacientes leucémicos es una infección, en especial por bacterias y hongos, por su mayor susceptibilidad a infecciones debida al proceso patológico y a la aplasia de médula ósea por quimioterapia tóxica. Son comunes las infecciones por bacilos gramnegativos, como *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Proteus*, igual que las sicóticas con *Candida*, *aspergillus* y *Phycomycetes*. Se requiere diagnóstico temprano y tratamiento inmediato de infecciones de vías urinarias y respiratorias, recto, piel y boca. También se presentan infecciones virales generalizadas como complicaciones comunes en particular con virus herpes simple (HSV), varicela-zoster y citomegalovirus.³¹

1.4.2 Leucemia Granulocítica Crónica

Con frecuencia se controla con éxito la fase crónica de LGC. Si la enfermedad se descubre cuando el paciente es asintomático, solo se requiere vigilancia cuidadosa. Cuando se inician los síntomas, el tratamiento más común consiste en administrar busulfan u otros agentes alquilantes; se utiliza radiación para reducir el tamaño de un bazo con crecimiento masivo.³² La enfermedad se controla durante la fase crónica

³⁰ lb 524

³¹ Id

³² lb 525



con quimioterapia y radiación, pero las remisiones verdaderas son raras, a menos que durante esta fase se lleve a cabo un trasplante de médula ósea de un donador histocompatible.

La fase blástica de la enfermedad es resistente al tratamiento. En ocasiones es posible prolongar la vida utilizando protocolos de quimioterapia que se emplean en el tratamiento de la leucemia aguda.

1.4.3 Leucemia Linfocítica Crónica

La mayoría de los oncólogos no tratan a los pacientes de LLC asintomáticos con quimioterapia porque no existen pruebas convincentes que indiquen que el tratamiento temprano aumenta la supervivencia.

Cuando se presentan los signos y síntomas importantes de la enfermedad se administran fármacos alquilantes, como clorambucil o ciclofosfatamida. Los quimioterapéuticos pueden administrarse aunados a corticosteroides para controlar los efectos hiperinmunitarios en eritrocitos y plaquetas. También puede utilizarse radiación para controlar manifestaciones localizadas de la enfermedad.

La leucemia de células vellosas es una variante precisa de LLC que se caracteriza por linfocitos leucémicos con proyecciones citoplasmáticas. Los signos y síntomas comunes incluyen esplenomegalia, vasculitis y eritema nodoso. En la actualidad no es eficaz la quimioterapia y el fármaco de elección es el interferón alfa.³³

1.4.4 Radioterapia

La radioterapia (también llamada terapia con radiación) es utilizada en combinación con la quimioterapia para algunos niños con leucemia, utiliza

³³ Champlin R Golde DW. The Leukemias, eds. Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw Hill; 1554



rayos de alta energía para dañar a las células cancerosas y detener su crecimiento.

Puede ser administrada de dos formas. Para algunos pacientes, el médico podría dirigir la radiación hacia un área específica del cuerpo donde haya acumulación de células leucémicas, como puede ser el bazo o los testículos, mientras que otros pacientes podrían recibir radiación que es dirigida a todo el cuerpo. Este tipo de radioterapia, también llamada **irradiación total del cuerpo**, es generalmente administrada antes de un trasplante de médula ósea.³⁴

1.4.5 Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea también podría ser utilizado para algunos pacientes. La producción de médula ósea en pacientes con leucemia es destruida por las altas dosis de medicamentos y radiación, entonces es reemplazada por médula ósea saludable. Esta nueva médula ósea podría provenir de un donador o podría ser médula que haya sido extraída del paciente y conservada antes del tratamiento con altas dosis. Si se utiliza la misma médula ósea del paciente, podría primero ser tratada afuera del cuerpo para eliminar las células leucémicas.

La importante técnica de cultivar las células madre de la médula ósea o de la sangre del paciente, congelar las que se recolecten y regresarlas a los pacientes después de que hayan recibido quimioterapia intensiva y/o radioterapia por su enfermedad subyacente se denomina "autotrasplante". Este término es confuso, ya que trasplante implica una transferencia de tejido de una persona a otra. Sería mejor referirse a esta técnica como "autoinfusión" de células madre.

³⁴ <http://www.oralcancerfoundation.org/facts/radioterapia.htm>



ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA.



Si el donante y el receptor son gemelos idénticos, el trasplante se llama “isotrasplante”, el término médico para decir “genéticamente idéntico”. En el caso de un isotrasplante, no existen diferencias inmunitarias y no hay probabilidades de reacciones huésped contra injerto (rechazo del trasplante), ni injerto contra huésped. Si el donante y el receptor no son gemelos idénticos, el trasplante se llama “alotrasplante”. Un alotrasplante significa que el donante es de la misma especie y en la práctica casi siempre tiene tipos de tejido compatibles con el receptor.

El término “compatibilidad sin parentesco” se aplica al donante que no es miembro de la familia y que se recluta mediante una búsqueda entre una gran cantidad de donantes potenciales para encontrar a una persona poco común que sea idéntica o muy similar al receptor en el tipo de HLA.

Después del injerto, las complicaciones incluyen enfermedades de injerto contra huésped agudo y crónica (EICH), causada por linfocitos T del injerto que destruyen tejidos y órganos vitales normales del huésped. La EICH aguda ocurre en el transcurso de los 100 primeros días del trasplante y causa una afección leve a grave de piel, hígado, intestino e inmunitaria. Los grupos de trasplante intentan prevenir esta complicación importante mediante la administración de metotrexato y prednisona. La EICH crónica se inicia después de 100 días del trasplante y se parece a las enfermedades autoinmunitarias, como lupus y esclerodermia. Esta complicación suele tratarse con éxito mediante ciclosporina y prednisona.

Los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea deben ser cuidadosamente protegidos contra cualquier tipo de infección. ³⁵

³⁵ Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Historia del trasplante de médula ósea en México Rev. Biomed 2005;



2. MANIFESTACIONES PERIODONTALES Y BUCALES DE LA LEUCEMIA

La gingivitis asociada a placa es aparentemente la más común de las enfermedades periodontales y constituye una respuesta inflamatoria caracterizada por enrojecimiento, edema, sangrado, cambio del contorno del tejido gingival, pérdida del tejido de adaptación del diente e incremento del fluido crevicular. La biopelícula microbiana acumulada en la superficie dental es el principal factor etiológico de las enfermedades periodontales.

Un desequilibrio entre los microorganismos y mecanismos de defensa del huésped provoca el desarrollo de cambios patológicos en el periodonto, los cuales pueden ser agravados por enfermedades sistémicas.³⁶ Muchas enfermedades generales y sobre todo las hematológicas y las inmunitarias suelen presentarse con alteraciones en la mucosa bucal. Los trastornos que sufren los órganos hemocitopoyéticos y su principal derivado, la sangre, pueden producir manifestaciones clínicas variadas sobre los tejidos blandos bucales.

Las principales enfermedades hematológicas que cursan con manifestaciones en la cavidad oral son: anemias, policitemias, granulocitopenias, agranulocitosis y leucemias.³⁷ Las células leucémicas penetran en la sangre, en la cual suelen constituir los leucocitos predominantes e invaden otros órganos y tejidos.

³⁶ Viera NT, Rojas de Morales T, Navas RM, Zambrano OR, Paz de Gudiño M. Gingivitis y Anticuerpos Anticitoplasmáticos de Neutrófilos en niños y adolescentes con leucemia. *Med Oral Patol Oral Cir. Bucal* 2004; 9:396-402.

³⁷ Amparo Pérez Borrego, María Victoria Guntiña y Jorge Luis García Romero. Manifestaciones bucales en pacientes con leucemias agudas *Revista Mexicana de Odontología Clínica* Año 2/ Núm.5/ JUNIO/2008 4-7



La cavidad bucal no está exenta de esta invasión y sufre alteraciones bucales que casi siempre son las primeras señales de una afección hematológica. Estas manifestaciones bucales son producidas por la acción directa de los leucocitos inmaduros, por la reacción inflamatoria local y por la acción de los tratamientos sobre los tejidos. Los hallazgos orales más frecuentes son: sangrado de las mucosas, ulceraciones, petequias, infecciones e hipertrofia gingival. (Fig.6) (Fig.7) (Fig.8)



Fig. 6 Petequias hemorrágicas muco-labiales.³⁸

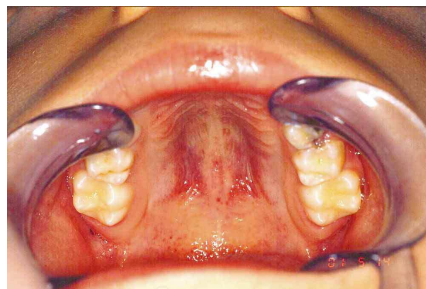


Fig. 7 Lesiones hemorrágicas de la mucosa palatina.³⁹



Fig. 8 Hipertrofia de la mucosa gingival.⁴⁰

³⁸Quasso L, Scipioni C, Pavesi L, Calzavara Mantovani D, Perea García MA, Bascones Martínez A. Complicaciones periodontales en las leucemias en edad pediátrica. Av Periodon Implantol. 2005; 17, 2: 55-68.

³⁹ Ib 57



Las manifestaciones bucales de las LA pueden ser:

- *Primarias*: se atribuyen directamente al infiltrado celular leucémico.
- *Secundarias*: se atribuyen a la reacción por irritación de factores locales.

En la leucemia la reacción a la irritación en la cavidad bucal se modifica, de modo que el componente celular del exudado inflamatorio difiere del que se presenta en pacientes no leucémicos.

Las principales alteraciones de la cavidad bucal se establecen en el periodonto, en el que las células leucémicas pueden infiltrar la encía y con menor frecuencia el hueso alveolar, de lo que resulta un agrandamiento gingival. Esto consiste en la infiltración de células en el corion gingival, el cual crea falsas bolsas, en las que se acumula la placa bacteriana. Ésta produce una lesión inflamatoria secundaria que también contribuye al agrandamiento de la encía, de modo que el engrosamiento gingival puede deberse a la infiltración leucémica o a la hiperplasia reactiva. (Fig.9)



Fig.9 Engrosamiento gingival⁴¹

Durante el examen físico en los comienzos de la enfermedad, la encía toma un color rojizo intenso, con un margen gingival redondeado tenso. (Fig.10). Posteriormente produce un aumento de tamaño de la papila interdental, cubriendo en parte la corona de los dientes.

⁴⁰ Id

⁴¹ Herbert F. Ob cit .Pág 124



En la leucemia se altera la respuesta a la irritación; además de las células inflamatorias normales, hay infiltración pronunciada de células leucémicas en ganglios y bazo.



Fig.10 Encías con tonalidad rojiza intensa⁴²

Esto se traduce en cambios degenerativos de la encía, anteriormente mencionados, como: tonalidad rojo-azulada, consistencia marcadamente esponjosa y lo más importante la hemorragia persistente ante un estímulo ligero o en forma espontánea.⁴³ Conforme avanza la enfermedad, se deteriora la reacción del huésped frente a los microorganismos de la placa y la reacción inflamatoria de la encía es más pronunciada.

La sobreinfección bacteriana que se asienta en este tejido dañado puede producir con frecuencia necrosis gingival y formación de pseudomembranas, mismas que constituyen lesiones de gingivitis ulceronecrotizante aguda.⁴⁴ Los pacientes afectados por Leucemia presentan, en el 69% de los casos, complicaciones en la cavidad oral; estas manifestaciones se pueden considerar como patognomónicas de la enfermedad en curso.

⁴² Id Pág. 81

⁴³ Amparo Pérez Borrego Art .Pág. 5

⁴⁴ Id



Tan sólo el 38% de los pacientes refiere una sintomatología subjetiva. Por tanto, el papel interceptivo del odontólogo en las fases iniciales donde se manifiesta la enfermedad, es de gran importancia.⁴⁵

Las primeras investigaciones sobre las manifestaciones bucales fueron realizadas por Glickman y Smulow, en 1941, quienes fundamentalmente describieron los cambios gingivales producidos por la enfermedad.⁴⁶

Las manifestaciones bucales se presentan en ambas formas, agudas y crónicas, de todo tipo de leucemias. Estas son mucho más comunes en las formas agudas y según Burket, son más frecuentes en las monocíticas. Shafer reportó la presencia de lesiones orales en 87% de los pacientes con LA monocítica, en 40% con LA mieloblástica y en 23% con LA linfoblástica; asimismo observó hiperplasia gingival en el 80% de los casos.

Los hallazgos orales que se observan con más frecuencia son: sangrado de mucosas, ulceraciones, petequias, infecciones e hipertrofia gingival. (Fig. 11) A consecuencia de la hipertrofia gingival, del sangrado y de la fragilidad del tejido gingival, muy raramente se puede manifestar gingivitis ulcero-necrotizante (GUN). Esta representa, en las fases iniciales de las leucemias, una complicación grave.⁴⁷

⁴⁵ Quasso L Art cit. 523.

⁴⁶ Amparo Pérez Borrego Art Cit. Pág. 4.

⁴⁷ Quasso L, Scipioni C Art Cit. Pág 56



Fig. 11 Ulceraciones en cara interna del labio⁴⁸

Como sintomatología oral precoz de la enfermedad puede manifestarse un síndrome característico (aunque no patognomónico) llamado NUMB CHIN SYNDROME (NCS) o bien “Síndrome de la Fornicación al mentón”, causado por una lesión infiltrativa del área mandibular.

La sintomatología de la NCS se puede resumir en:

- Parestesia o hipoestesia de la zona inervada por el n. mentoniano.
- Dolor en la zona del foramen mentoniano.
- Los dientes homolaterales a la lesión pueden presentar parestesia y dolor a la oclusión, a la percusión y/o a la movilidad, así como variaciones en la sensibilidad dental a las pruebas térmicas (menor o anulada).
- Posible extrusión bilateral de los molares puesta en evidencia con una mordida abierta.
- Radiográficamente, se presenta desaparición de los canales mandibulares bilateralmente, destrucción de la cresta alveolar, dilatación del espacio periodontal y disminución o pérdida de lámina dura.

⁴⁸ Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológicas. 4ª ed. México: Médica Panamericana; 2005. 485.



La NCS tal vez esté causada por:

- Compresión del nervio por infiltrados tumorales mandibulares.
- Invasión de las células tumorales en los nervios del cráneo.
- Implicación de la raíz trigeminal en los tumores metastásicos de las meninges.⁴⁹

2.1 Enfermedades periodontales causadas por la quimioterapia y radioterapia

Una vez diagnosticada la leucemia, debe instaurarse terapia antiblástica. Los protocolos terapéuticos varían según el tipo de leucemia a tratar. Siendo distintas según sea linfoide o mieloide y de la necesidad o no de intervenir con trasplante de médula ósea (TMO).⁵⁰

Substancialmente las terapias antiblásticas pueden, en la mayoría de los casos, producir complicaciones más o menos importantes para la salud oral. En algunos casos las complicaciones pueden ser hasta graves y necesitar intervenciones urgentes tanto por problemas septicémicos o hemorrágicos. Otras veces las reacciones de la mucosa oral pueden producir un dolor muy intenso, tanto como para necesitar la administración de morfina.

Los pacientes sometidos a ciclos terapéuticos de quimioterapia desarrollan alteraciones en la mucosa tan graves que se corre el peligro de obtener situaciones septicémicas graves, difíciles de controlar a nivel farmacológico, sobre todo en pacientes no sometidos preventivamente a limpieza de la cavidad oral. La mucosa oral puede alterarse por la patología presente así como los tratamientos indicados para erradicarlas.

⁴⁹ Id

⁵⁰ Ib Pág. 58



ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA.



Los pacientes hemato-oncológicos pediátricos al estar afectados por esta enfermedad en edad escolar o preescolar, cuando la dentición aún no es definitiva con elementos dentales caducos, tal vez móviles, crea desgraciadamente la condición ideal para la formación de enfermedades de la cavidad oral, como: gingivitis, periodontitis, abscesos, flemones, hemorragias, sialorrea, etc., determinando una menor higiene oral, ya que cada cepillado causa un dolor intenso y a menudo un abundante sangrado.

Situaciones del género susodicho pueden resultar muy peligrosas en pacientes jóvenes tratados con fármacos para las leucemias, donde la reducción de las defensas inmunitarias favorece a menudo la llegada de infecciones no solamente localizadas, sino también muy a menudo septicémicas.

El riesgo de septicemias es muy elevado y según unos autores parece tener un origen oral en más del 50% de los casos documentados.⁵¹ En estas situaciones patológicas tan variables, las bacterias saprófitas de la cavidad oral pueden adquirir agresividad debido a la disminución de los granulocitos y a las alteraciones de la mucosa oral en un ámbito global de mayor permeabilidad bacteriana causada por la terapia antiblástica

El tratamiento de la leucemia puede acarrear serios problemas orofaciales. La acción citotóxica de los medicamentos, tanto radio como quimioterapéuticos, también afecta a las células de los tejidos de la cavidad bucal. Todos los quimioterapéuticos usados pueden alterar o dañar en distinta medida las mucosas; la severidad de las lesiones depende de las dosis y del tiempo que dure su administración.

⁵¹ Id



Entre los efectos del tratamiento se pueden encontrar: mucositis, ulceraciones, infecciones, sangrado gingival espontáneo, neuropatía, xerostomía e hiperplasia gingival. En casos más severos, los quimioterapéuticos pueden producir una necrosis avascular del hueso maxilar.

Estos fármacos ejercen su efecto mediante la supresión selectiva de subpoblaciones específicas de linfocitos T, lo cual interfiere en la producción de linfoquinas e interleuquinas. Se ha demostrado que la aplicación de un protocolo de asistencia estomatológica preventiva, conjuntamente con el tratamiento antineoplásico, reduce la incidencia de complicaciones bucales

2.2 Enfermedades periodontales causadas por el trasplante de medula ósea

Cuando es sometido el paciente a trasplante de médula ósea (TMO), las manifestaciones orales son consecuencia de la quimioterapia y de la radioterapia totales al fin de obtener la destrucción de la médula enferma; pudiendo aparecer infecciones, ulceraciones mucosas y xerostomía.⁵²

Posteriormente las manifestaciones orales están influenciadas por el uso de la ciclosporina y con este el agrandamiento gingival así como la Graft Versus Host Disease (GVHD), para la que se prescribe precisamente la ciclosporina. La hiperplasia gingival, aparece en los primeros tres meses desde el inicio de la cura con ciclosporina y el porcentaje varía entre el 25 y el 81% en función de la dosificación, duración del tratamiento y situación periodontal inicial así como la existencia y tratamiento de posibles enfermedades sistémicas.

⁵² lb Pág. 59



ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA.



En estos pacientes la encía no se presenta sólo fibrosa e hiperplásica, sino también muy inflamada. Frente a una situación de este tipo una intervención quirúrgica periodontal resultaría problemática si no contraindicada debido a problemas hemorrágicos.

La Graft Versus Host Disease (GVHD) consiste en una reacción del trasplante hacia el huésped por los linfocitos de la médula trasplantada, que consideran al paciente como extraño, originando una respuesta inmunitaria. En este caso las formas clínicas orales a cargo de las mucosas y de las glándulas salivales, que se manifiestan en el 80% de los casos, son similares a las que se registran en numerosas enfermedades autoinmunes como la esclerodermia, el síndrome de Sjögren o el liquen plano, pudiendo encontrar eritemas, mucositis, gingivitis, xerostomías y lesiones liquenoides de las mucosas.

En síntesis el paciente leucémico siempre mostrará indicios de su enfermedad a través de la cavidad oral, es por ello que enfermedades periodontales tales como:

- Mucositis
- Gingivitis Ulcero Necrosante
- Hiperplasia gingival

Que fueron mencionaron como complicaciones propias de la Leucemia merecen ser estudiadas a mayor profundidad para saber como actuar frente a éstas a nivel odontológico.⁵³

⁵³ lb Pág. 60



3. MUCOSITIS ORAL

En la infancia el cáncer generalmente afecta las estructuras predominantemente embrionarias relacionadas con la proliferación y diferenciación celular, comprometiendo con mayor frecuencia las células del sistema hematopoyético. Ello origina las denominadas neoplasias sistémicas, entre las cuales se encuentran las leucemias. La leucemia linfoblástica aguda es la forma más común de cáncer en los niños y es una de las más implicadas en la aparición de complicaciones estomatológicas severas.

Entre las complicaciones estomatológicas más comunes que ocurren en niños con cáncer se encuentran la mucositis. (Fig.12) Esta complicación puede incidir en el agravamiento del cuadro clínico, incrementando el riesgo a las infecciones, comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando significativamente el grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes.⁵⁴



Fig. 12 Mucositis⁵⁵

⁵⁴ VIERA, Ninoska, CHAPARRO, Neira, ROJAS MORALES, Thais *et al.* Mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer: Relación con la neutropenia y protocolo de tratamiento. *Ciencia Odontológica*, dic. 2007, Vol.4, no.2, p.122-129. ISSN 1317-8245.

⁵⁵Lindhe J. Ob cit. Pág 512



La quimioterapia y la radioterapia pueden constituirse en agentes estomatotóxicos y potencialmente inductores de complicaciones estomatológicas como la mucositis, debido a que en la cavidad bucal confluyen ciertos factores durante la función oral normal como las altas tasas de renovación celular de la mucosa, la presencia de trauma a los tejidos orales y una microflora diversa y compleja, que la hacen especialmente susceptible a los efectos tóxicos de estos tratamientos⁵⁶.

La mucositis constituye un proceso patobiológico, dinámico y complejo que se inicia clínicamente con la inflamación y el enrojecimiento de la mucosa, pudiendo progresar hacia lesiones ulcerosas y afectar todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. (Fig. 13) Cuando es referida únicamente a la mucosa bucal, se conoce como mucositis oral o estomatitis⁵⁷.



Fig. 13 Mucosa enrojecida con presencia de ulceraciones.⁵⁸

⁵⁷ VIERA, Art cit. Pág. 124

⁵⁸ Lindhe J. Ob. cit Pág 515.



3.1 Clasificación de la mucositis según la OMS

En 1979 la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificó la mucositis según su estado de severidad, desde el grado 0 hasta el grado 4.

- **Grado 0** no se observa ningún signo ni síntoma de mucositis
- **Grado 1** se caracteriza por presentar enrojecimiento
- **Grado 2** aparece eritema, úlcera y el paciente puede consumir alimentos sólidos.(Fig. 14)
- **Grado 3** se observan úlceras con eritemas extensos y el paciente no puede consumir alimentos sólidos.(Fig. 15)
- **Grado 4** aparece una mucositis extensa que impide la alimentación. (Fig. 16)



Fig. 14 Mucositis grado 2⁵⁹



Fig. 15 Mucositis grado 3⁶⁰

⁵⁹ Ib 513.



Fig. 16 Mucositis grado 4⁶¹

Las lesiones características de la mucositis se desencadenan por estomatotoxicidad directa e indirecta. Las toxicidades directas comienzan por la lesión primaria de los tejidos orales, mientras que las indirectas son causadas por efectos secundarios no orales que afectan la cavidad bucal, como la mielosupresión, la pérdida de células inmunes situadas en los tejidos y la pérdida de elementos salivales de protección.

Algunos estudios han reportado cifras de mucositis por quimioterapia entre un 30% y 75%. Sin embargo, la prevalencia, incidencia y severidad de esta complicación puede variar de acuerdo con muchos factores, entre ellos, la edad, la dosis y el tipo de agente citostático. Los pacientes pediátricos pueden resultar afectados por mucositis en un porcentaje tres veces mayor que en los adultos y un aumento en la frecuencia según algunos autores, parece estar en relación con la aplicación de protocolos de alto riesgo.⁶²

La mucositis oral está caracterizada por edema, eritema, dolor y ulceración de la mucosa. En general, los pacientes de menor edad parecen tener un mayor riesgo de desarrollar mucositis inducida por quimioterapia.⁶³

⁶⁰ <http://es.oncolink.org/coping/images/image003.jpg>

⁶¹ <http://www.kepivance.com/images/etiology01.jpg>

⁶² Viera Art cit. Pág. 124.

⁶³ Ib. Pág. 127



En un estudio realizado en el servicio de Oncohematología de la Fundación Hospitalaria de Especialidades Pediátricas del Maracaibo se encontró un mayor número de pacientes afectados por mucositis entre 0 y 5 años de edad. Esto podría atribuirse a la presencia de una tasa mitótica elevada del epitelio y a un mayor número de receptores para el factor de crecimiento epidérmico presente en el epitelio de pacientes más jóvenes. Otra de las posibles causas podría ser atribuida a la diferencia reportada en la flora microbiana residente en pacientes pediátricos y adultos y su respuesta a la quimioterapia. En este estudio se reportó un mayor número de pacientes afectados del sexo masculino y con una edad media de 8 y 9 años.

Los agentes antineoplásicos que probablemente causan mayor porcentaje de mucositis son la bleomicina, el fluoracilo, la doxorubicina, la citarabina y el metotrexate. Este último, junto con la citarabina y el 5-fluoraxilo, son antimetabolitos específicos que afectan el ciclo celular, los cuales se han reportado como más estomatotóxicos que aquellos no específicos. Por otra parte, los fármacos antineoplásicos administrados mediante infusión continua o a intervalos frecuentes, repetitivos o intermitentes, tienen más probabilidad de causar mucositis que el mismo fármaco administrado mediante una única infusión corta.

El metotrexate es uno de los medicamentos citotóxicos frecuentemente utilizados en el tratamiento del cáncer infantil; al igual que casi todos los antimetabolitos, muestra selectividad parcial por células⁶⁴ tumorales y toxicidad contra células normales de rápida proliferación, como ocurre con las células del tracto gastrointestinal

⁶⁴ lb 128.



3.2 Terapias para la prevención y tratamiento de la mucositis

Con el fin de tratar y prevenir la mucositis se han utilizado una gran variedad de tratamientos, la mayoría de ellos con resultados contrapuestos. Se han usado tanto fórmulas magistrales como medicamentos ya comercializados o también terapias no farmacológicas.

A continuación se presentan los más significativos:

1. Anestésicos: lidocaína.
2. Antisépticos bucales: clorhexidina, benzidamina.
3. Coadyuvantes: nistatina.
4. Especies vegetales: cocimiento de llantén, manzanilla.
5. Crioterapia.
6. Otras terapias: alopurinol, capsaicina, corticosteroides, inmunoglobulinas, láser, propantelina, prostaglandinas, vitamina E.⁶⁵

3.2.1 Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local de tipo amida ampliamente utilizado, tanto por vía tópica como por vía parenteral. En el manejo de la mucositis puede ser útil para el tratamiento del dolor, aunque no existen estudios bien diseñados que demuestren su eficacia en esta patología. Se administra localmente en forma de gel o solución. La concentración del preparado puede oscilar entre el 1% hasta el 5%, teniendo en cuenta que no se recomienda sobrepasar la dosis equivalente a 1,75 mg de lidocaína base en 24 horas, debido a que, aunque la administración sea por vía tópica en la mucosa, puede absorberse parcialmente y producir efectos sistémicos.

⁶⁵ P. Alonso Castell, 2 Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico Arán Ediciones, S. A. Vol. 25. N.º3, pp. 139-149, 2001



También debe considerarse que es un agente de acción corta, lo que obliga a una administración frecuente (cada 4-6 horas). Esto podría producir ulceraciones traumáticas secundarias.⁶⁶

3.2.2 Clorhexidina

La clorhexidina es un antiséptico que presenta un amplio espectro antimicrobiano. Es bacteriostático, con especial actividad sobre Grampositivos, esporostático y fungistático. Su acción es rápida, presentando además una considerable persistencia y adherencia residual. Por sus características catiónicas posee la propiedad de unión a la mucosa oral. Se han utilizado enjuagues de clorhexidina al 0,12% 15 ml 2-3 veces al día, al 0,1% 10-15 ml 2-4 veces al día y al 0,2% 15 ml 2-4 veces al día.

Epstein y Cols. realizaron un ensayo clínico donde demostraron la no eficacia del tratamiento profiláctico con clorhexidina en la reducción de la mucositis, indicando sin embargo, el uso potencial de ésta para reducir la colonización oral.

Los resultados de otros ensayos clínicos no apoyan el uso de la clorhexidina en pacientes que presentan una buena higiene oral al no encontrar diferencias entre los dos grupos en el desarrollo y severidad de la mucositis. Además observan que en el grupo tratado con clorhexidina parece que se produce una alteración de la microflora oral y aparecen más efectos adversos tales como: *sensación de ardor bucal, tinción en los dientes y alteración del gusto.*

⁶⁶ lb 141.



3.2.3 Bencidamina

La bencidamina es una sustancia antiinflamatoria no esteroídea que posee también propiedades analgésicas y anestésicas locales. Para su uso tópico como colutorio se utiliza a una concentración del 0,15%, 15 ml cada 2-3 horas.⁶⁷

Diversos ensayos clínicos demuestran la eficacia de los enjuagues con bencidamina, para aliviar el dolor producido por la mucositis y reducir el área y la severidad de ésta.

3.2.4 Nistatina

La nistatina es un antifúngico (fungistático) de amplio espectro. La dosis usual es de 250.000 - 500.000 U. cada 6 horas. La nistatina en suspensión ha sido estudiada para la profilaxis de *Candida* en pacientes tratados con fármacos antineoplásicos y/o inmunosupresores. La adherencia a la cavidad bucal depende de muchos factores, como: movimientos bucales, salivación, ingesta de alimentos y bebidas, etc. Se suele aplicar después de las principales comidas.

Diversos estudios clínicos concluyen que no se recomienda el uso profiláctico de nistatina suspensión. Sin embargo, en candidiasis ya instaurada el uso de nistatina ha demostrado ser eficaz.

3.2.5 Especies vegetales

El *Llantén mayor*, *Plantago major* o *Llantén común* es una planta de la familia de las plantagináceas cuyas hojas poseen propiedades antisépticas, astringentes y emolientes. En muchos hospitales se utiliza una formulación para enjuagues bucales a base de hojas de *Llantén* para la prevención y tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia, pero no se han encontrado estudios que evalúen su eficacia.

⁶⁷ lb 142.



3.2.6 Crioterapia

La crioterapia, que consiste en masticar suavemente trocitos de hielo, ha sido usada para la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia. Esta técnica produce vasoconstricción local disminuyendo así el flujo sanguíneo de la mucosa oral y con ello la exposición del citostático a la misma. Es simple, económica y generalmente bien tolerada.

Diversos estudios realizados en pacientes tratados con 5-fluorouracilo (5-FU) demuestran que la administración de crioterapia iniciada 5 minutos antes del bolus de 5-FU y durante un total de 30 minutos reduce significativamente la mucositis. Un estudio realizado por Roche y Cols. que incluye 178 pacientes, compara la administración de crioterapia durante 30 y 60 minutos en enfermos tratados con 5-FU en bolus. Se obtuvieron resultados semejantes en los dos grupos concluyendo que la administración de crioterapia durante 30 minutos era suficiente. En conclusión, la crioterapia parece ser efectiva en la prevención de la mucositis inducida por quimioterapia.⁶⁸

3.2.7 Alopurinol

El alopurinol es un inhibidor competitivo de la xantinaoxidasa y de la orotidilato descarboxilasa, enzimas implicados en el metabolismo tóxico del 5-FU. El alopurinol ha sido utilizado a dosis bajas (100 mg), en forma de enjuagues, en la profilaxis de la estomatitis producida por 5-FU, demostrándose su ineficacia. Sin embargo, en otros estudios en los que se utiliza a dosis superiores (300-600 mg/día en enjuagues o 900 mg/día en cápsulas) parece ser eficaz tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la estomatitis producida por 5-FU.

⁶⁸ lb 143.



3.2.8 Capsaicina

La capsaicina es el ingrediente activo (picante) de los chiles pimientos. Estimula los nociceptores polimodales produciendo una depleción de los neurotransmisores que actúan sobre los receptores predominantes del dolor de la piel y membranas mucosas. Desensibiliza algunas neuronas y alivia el dolor moderado cuando se aplica por vía tópica.

Berger y Cols. han formulado unos caramelos de capsaicina, los cuales no suprimen totalmente el dolor pero lo alivian. Parece ser que altas concentraciones de capsaicina podrían suprimir el dolor, pero están asociadas a una quemazón inicial muy elevada. Los pacientes pueden ser desensibilizados de forma progresiva empezando con soluciones de capsaicina a bajas concentraciones o combinándolo con anestésicos tópicos.⁶⁹

3.2.9 Corticoesteroides.

Los corticosteroides son hormonas segregadas por el córtex adrenal o análogos sintéticos de éstas. Tienen diferentes actividades farmacológicas debido a su mecanismo de acción. En el caso de la mucositis, disminuyen la reacción inflamatoria que se produce en esta patología, probablemente por una inhibición de la producción de leucotrienos y prostaglandinas. No existen estudios controlados con placebo de la utilización de estos fármacos en el tratamiento de la mucositis inducida por quimioterapia o radioterapia, pero está descrito su uso para esta indicación.

Los regímenes terapéuticos tópicos más comunes con glucocorticoides incluyen hidrocortisona, triamcinolona, flucinonida, betametasona y flumetasona. En el caso de lesiones refractarias a diferentes tratamientos o de más larga duración son más eficaces los

⁶⁹ Ib 144



glucocorticoides de potencia muy alta, como la pomada de clobetasol al 0,05%. Algunos casos más severos pueden requerir el uso de corticosteroides por vía sistémica como la prednisona con el siguiente régimen terapéutico: 60 mg dos dosis, disminuyendo cada dos dosis a 40 mg, 30 mg, 20 mg, 10 mg, 5 mg/6 h. El tiempo de utilización de los corticosteroides se recomienda que sea inferior a tres semanas.⁷⁰

3.2.10 Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas (Ig) son moléculas del sistema inmunitario producidas por los linfocitos B tras su estimulación por un antígeno. Varios autores han descrito en la literatura científica la aplicación terapéutica de las Ig en la mucositis oral y orofaríngea. No se conoce muy bien el mecanismo por el cual las Ig ejercen su acción en esta patología. El efecto observado después de su aplicación, tanto profiláctica como terapéuticamente, muestra una reducción de la inflamación local de la mucosa y un incremento de las defensas inmunológicas locales.

Se han utilizado diferentes pautas de administración, una de 800 mg/semana por vía intramuscular profilácticamente, antes del tratamiento citostático, o bien cuando la mucositis empieza a aparecer y otra pauta con 0,2 g/kg de peso en perfusión de 24 horas tras la administración del citostático.⁷¹

Se especula que la aplicación de las Ig en fases iniciales (cuando la mucositis está en grado 1 o 2) o profilácticamente, utilizando dosis más altas y siguiendo una pauta fraccionada, podría dar mejores resultados, aunque también se ha visto que en los pacientes tratados sólo con radioterapia, el efecto de las Ig es menor, siendo necesarios nuevos estudios para comprobarlo. Por otro lado, debe tenerse en cuenta la

⁷⁰ Id

⁷¹ Ib 145



relación costo-beneficio de un tratamiento que, económicamente, supone un gasto elevado.⁷²

3.2.11 Láser

Las radiaciones láser aceleran la regeneración celular de los miofibroblastos, favoreciendo la cicatrización de las lesiones de la mucosa oral. Existen varios estudios, uno de ellos randomizado y doble ciego, donde muestran que la aplicación de radiaciones láser puede reducir el grado de severidad de la mucositis oral inducida por altas dosis de quimioterapia, en trasplante de médula ósea.

3.2.12 Propantelina

La propantelina es un anticolinérgico que produce xerostomía por disminución de la salivación y en consecuencia evita la toxicidad de fármacos que, como el etopósido, producen mucositis al ser secretados por la saliva.

La dosis utilizada de propantelina es de 15 a 30 mg cada 6 horas vía oral, iniciándose la administración junto con la infusión de etopósido y continuando hasta 24 horas después del tratamiento quimioterapéutico.

Se han reportado casos donde se llegó a la conclusión de que la propantelina reduce la mucositis asociada a dosis elevadas de etopósido, no obstante su efecto protector queda restringido a la cavidad oral. Por otra parte, debe destacarse que la retención urinaria, importante efecto adverso de la propantelina, puede conllevar un aumento del riesgo de padecer cistitis hemorrágica si el tratamiento incluye ifosfamida.⁷³

⁷² Id.

⁷³ Id.



3.2.13 Prostaglandina E2

La prostaglandina E2 (PGE2) es un eicosanoide, que por sus efectos citoprotectores se ha utilizado en algunos estudios como protector de la mucosa digestiva en pacientes que reciben quimioterapia. Se ha utilizado en forma de comprimidos para disolver en la boca y en forma de gel, como fórmulas magistrales. Los resultados han sido contrapuestos.

Se necesitan más estudios controlados y en un mayor número de pacientes para determinar la eficacia de la PGE2 tópica en el tratamiento y prevención de la mucositis en pacientes oncológicos.

3.2.14 Vitamina E

La vitamina E es un antioxidante potente que protege de la oxidación a ciertos componentes necesarios para el metabolismo celular. Se utiliza alfa-tocoferol sobre la cavidad bucal a dosis de 200-400 mg de 1 a 2 veces al día, después de las comidas, en pacientes con mucositis grado III y IV secundaria a tratamiento quimioterapéutico. En dos ensayos se concluye que su uso disminuye la duración de la mucositis sin observarse toxicidad al aplicarla tópicamente.

Dado que el número de pacientes estudiados en estos ensayos clínicos es muy limitado, deberían realizarse nuevos estudios con un mayor número de enfermos.⁷⁴

⁷⁴ lb. 146.



4. GINGIVITIS ÚLCERO NECROSANTE

Hoy en día el antiguo término gingivitis ulcerativa necrosante aguda (GUNA) queda resumido a gingivitis necrosante (GN) dado que el término necrosante implica ulceración y por otro lado se trata, en cualquier caso, de una enfermedad aguda.⁷⁵

La Gingivitis Ulcero Necrosante es una enfermedad dolorosa y repentina que comienza por las papilas interdetales y se difunde posteriormente a la encía produciendo necrosis y ulceraciones. (Fig.19) (Fig. 20) y (Fig.21). Una señal clínica característica es la presencia de un eritema lineal que delimita las zonas ulceradas con respecto de los tejidos sanos. Las úlceras están cubiertas por saburras blancas o amarillas formadas por leucocitos, eritrocitos, fibrina, tejido necrótico y bacterias.⁷⁶ Esta representa, en las fases iniciales de las leucemias, una complicación grave.⁷⁷(Fig.17), (Fig. 18)



Figuras 17 y 18. Presencia de saburras en zona anterior y posterior.⁷⁸

⁷⁵ Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Pérez A. Enfermedades periodontales necrosantes. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9 Suppl:S108

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 - 2834

⁷⁶ Quasso L, Scipioni C Art Cit. Pág 56

⁷⁷ Ib Pág. 57.

⁷⁸ Lindhe J ob cit Pág 392.



Figuras 19 – 21. Comienzo de la destrucción ulcerosa de las puntas papilares⁷⁹

La GN ha sido conocida con muchos nombres tales como :“boca de trinchera”, “gingivitis ulceromembranosa”, “gingivoestomatitis de Vincent”, “estomatitis vesiculomembranosa”, “enfermedad de Bergeron”, “infección fusoespilar”, “enfermedad de Plaut- Vincent”, “gingivitis fagedénica”, “gingivitis fusoespilar”, “gingivitis séptica aguda”, entre muchas otras.⁸⁰

4.1 Factores predisponentes:

Los factores que predisponen a la GN pueden ser una higiene oral inadecuada o una gingivitis persistente, debido a que los pacientes leucémicos tienen dificultad para tener una buena higiene oral; sin embargo, la condición predisponente fundamental está representada

⁷⁹ Herbert F. Ob cit pág 88

⁸⁰ Bermejo Art cit. Pág. 108



precisamente por enfermedades sistémicas tal como la Leucemia debido a una reducción de las defensas inmunitarias.⁸¹

La lesión histológica de la GN, es la úlcera del epitelio escamoso estratificado. En la lámina propia del tejido se producen cambios vasculares y puede observarse intensa infiltración de neutrófilos polimorfonucleares. En general las lesiones muestran un aspecto histopatológico característico. Se han descrito cuatro capas desde la superficie a la profundidad:

1. **Zona superficial bacteriana.** Consiste en una membrana fibrosa que contiene gran cantidad de bacterias. Suelen encontrarse bacilos fusiformes, espiroquetas y otros restos celulares y nucleares.
2. **Zona neutrófila,** rica en leucocitos polimorfonucleares neutrófilos que indican inflamación aguda. Se aprecian espiroquetas.
3. **Zona necrótica.** Con abundantes espiroquetas, restos celulares y bacilos Gram negativos.
4. **Zona de invasión.** Muestra infiltración por espiroquetas. En las áreas más profundas del tejido pueden observarse células plasmáticas.

GN se define como una infección gingival caracterizada por necrosis de la punta de las papilas gingivales, sangrado espontáneo y dolor. Por lo tanto se distinguen en esta enfermedad signos primarios y signos secundarios.⁸²(Fig.22)

⁸¹ Ib Pág. 109

⁸² Id.



Fig. 22 Presencia de necrosis en la zona inferior.⁸³

4.2 Síntomas y signos primarios:

1. **Dolor.** Es un tipo de dolor espontáneo bastante constante, que va desde leve a moderado dependiendo de la cantidad y calidad de las lesiones. Se exagera con el roce o contacto con la encía y al masticar un alimento. Es el dolor, junto con el sangrado, lo que suele inducir al paciente a solicitar consulta.⁸⁴
2. **Sangrado.** La hemorragia se produce de modo espontáneo o provocado. Aparece en la gran mayoría de los casos como expresión del alto grado de inflamación y necrosis con exposición del tejido conjuntivo
3. **Necrosis de la encía marginal.** Estas lesiones se producen fundamentalmente en las papilas interproximales. Son la observación más característica de la enfermedad⁸⁵

⁸³ Lindhe J ob cit Pág 394

⁸⁴ Bermejo Art cit. Pág. 109.

⁸⁵ Id



En la primera etapa las úlceras están localizadas en una o más papilas interdentes especialmente entre los dientes anteroinferiores (“decapitación” del vértice de las papilas). Aparece la necrosis con formación de cráteres gingivales interdentes que pueden extenderse lateralmente hacia la encía marginal, vestibular y lingual. Si las lesiones vecinas se unen, forman un área necrótica continua. En ocasiones pueden extenderse a encía insertada y mucosa alveolar e incluso a regiones próximas.

En caso de desnutrición o alto deterioro inmunológico las necrosis pueden ser masivas especialmente en niños y en este caso la entidad recibe el nombre de noma o *cancrum oris*.

4.3 Síntomas y signos secundarios:

1. **Comienzo brusco:** Si ha tenido brotes previos, el paciente puede referir síntomas prodrómicos, como sensación de ardor en la encía.⁸⁶
2. **Mal estado general y febrícula.**
3. **Halitosis**
4. **Linfadenitis:** Las adenopatías, cuando aparecen, suelen estar limitadas al grupo de ganglios submandibulares, aunque también pueden hallarse implicados los cervicales laterales o los anteriores. Se trata de adenopatías dolorosas. Suelen aparecer en caso de lesiones gingivales severas y son muy frecuentes.

⁸⁶ lb 112



5. **Pseudomembranas:** La pseudomembrana es el material blanco que cubre el área necrótica. Está formada por leucocitos, eritrocitos, fibrina, tejido necrótico, masas bacterianas, células epiteliales descamadas y proteínas salivales. Al intentar retirarla se rompe pues no constituye un tejido organizado y el área subyacente sangra al quedar tejido conjuntivo expuesto.⁸⁷

4.4 Diagnóstico

El diagnóstico debe basarse fundamentalmente en los síntomas y signos clínicos tanto primarios como secundarios.

4.4.1 Diagnóstico diferencial:

- Gingivostomatitis herpética primaria. (Fig. 23)
- Estomatitis estreptocócica o gonocócica.
- Gingivitis descamativas de base autoinmune: Eritema multiforme, pénfigo vulgar y otras. (Fig. 24)
- Estomatitis aftosa recidivante en encía. (Fig. 25)
- Abscesos periodontales.⁸⁸



Fig.23 Gingivostomatitis herpética⁸⁹

⁸⁷ Ib 109

⁸⁸ Ib Pág. 113

⁸⁹ <http://external.doyma.es/images/45v14n06/grande/45v14n06-13106896fig04.jpg>



Fig.24 Péñfigo Vulgar⁹⁰



Fig.25 Estomatitis aftosa⁹¹

El pronóstico de esta entidad es: Si la GN no ha llegado a provocar pérdidas de inserción, se pueden obtener restituciones completas del tejido y si existen cráteres residuales, con sencillas gingivoplastias es posible restablecer la anatomía normal de la encía. Cuando persisten los factores etiológicos originales, especialmente si subyace una situación de inmunodeficiencia y mala higiene, las crisis recidivantes y los fenómenos de pérdida de inserción serán más comunes.

⁹⁰ Herbert F. Ob cit. Pág 128

⁹¹ <http://www.scielo.org.co/img/revistas/RCG/v21n4/a09f8.JPG>



4.5 Tratamiento

El tratamiento de la GUN se puede dividir en cuatro apartados:

1º) Tratamiento de urgencia (fase aguda).

Tratamiento sistémico. El tratamiento sistémico debe ser individualizado, dependiendo de la gravedad de los síntomas y signos y de si existe o no enfermedad sistémica concomitante.

Se prescribirán analgésicos menores en caso de que exista dolor intenso como síntoma principal. Los antiinflamatorios no esteroideos han sido utilizados con resultados alentadores en algunas formas de enfermedad periodontal.⁹²

Los antibióticos por vía sistémica habitualmente no son necesarios, puesto que con el desbridamiento de las lesiones gingivales en los raspados y alisados, no suele existir diseminación hematógena.

En caso de que el paciente tenga alteraciones sistémicas se utiliza el metronidazol en dosis de 250 mg cada 8 h. durante 10 días. Otros antibióticos utilizados con buen resultado son las penicilinas y la clindamicina.

Como la amoxicilina con ácido clavulánico que posee la ventaja de evitar la degradación de la amoxicilina por las betalactamasas bacterianas. Los antimicóticos están indicados especialmente en los pacientes inmunodeprimidos que son tratados con antibioterapia.⁹³

⁹² Bermejo Art cit. Pág. 113.

⁹³ Id



Tratamiento local. Se basa en el desbridamiento quirúrgico y mecánico de las lesiones gingivales. Después del mismo, será preciso un control de la placa mediante colutorios a base de clorhexidina al 0,12% y control mecánico riguroso de la placa mediante cepillado y utilización del hilo dental. Los enjuagues con soluciones hipertónicas salinas son beneficiosos.⁹⁴

2º) Tratamiento o eliminación de factores predisponentes.

3º) Corrección quirúrgica de las deformaciones tisulares. En casi todos los casos es necesaria esta corrección una vez controlada la enfermedad, ya que la GN, como ya se ha mencionado, puede dejar cráteres. Este tratamiento consiste en gingivoplastias o gingivectomías selectivas.

4º) Mantenimiento. Sin un mantenimiento adecuado lo habitual es que sucedan recidivas que pueden conducir a pérdidas de inserción. Por lo que se recomienda al paciente:

A. Un tratamiento precoz evita en muchas ocasiones secuelas y cráteres en los tejidos blandos que predisponen a nuevas recidivas.

B. Debe mantenerse el tratamiento aunque desaparezca el dolor una vez aplicadas las medidas mencionadas de urgencia, de otro modo surgen recidivas con más frecuencia.

C. Se debe tener en consideración el hecho de que pueda existir una ausencia clara de respuesta a este tratamiento, especialmente en los pacientes con grados avanzados de inmunodepresión.⁹⁵

⁹⁴ Ib Pág. 114

⁹⁵ Ib Pág. 114



5. HIPERPLASIA GINGIVAL

Las hiperplasias gingivales o fibromatosis gingivales son una familia peculiar de tumores no neoplásicos caracterizados por un aumento anormal de los elementos del tejido conectivo del corion. Las fibromatosis son múltiples y difusas y solo afectan a los tejidos gingivales. Basándose en sus factores etiológicos las fibromatosis pueden dividirse en: irritativas, químicas o farmacológicas, anatómicas y hereditarias.

5.1 Manifestaciones clínicas

Clínicamente se caracterizan por múltiples masas gingivales, nodulares de consistencia firme, de color rosado y con una puntuación bien marcada. La lesión comienza con un incremento de volumen indoloro de las papilas interdentes y de los márgenes gingivales vestibulares y linguales (Fig.26),(Fig. 27) la lesión aumenta de tamaño lentamente pudiendo llegar a cubrir una porción considerable de las coronas dentarias, e incluso interferir con la oclusión. (Fig.28)

Cuando la inflamación no la complica, la lesión tiene forma de mora, es firme, de color rosa pálido, resiliente y con nula tendencia a la hemorragia. Ocurre en zonas donde hay dientes, aunque puede ocurrir en pacientes edéntulos.⁹⁶

⁹⁶ Carranza FA Jr. Aumento de volumen gingival. En: Carranza FA Jr, Newman MG (eds.), Periodontología Clínica. Octava Edición, Mc Graw- Hill Interamericana, 1998: 250-267.



Figuras 26y 27. Masas gingivales de coloración rosada iniciando su aparición a nivel papilar.⁹⁷



Fig.28 El crecimiento papilar alcanza los bordes incisales⁹⁸

Por lo que la hiperplasia epitelial no sería ocasionada por un incremento en la proliferación de queratinocitos, sino por un incremento del tiempo de vida de estos mismos

5.2 Hiperplasia gingival inducida por fármacos

La hiperplasia gingival asociada a fármacos es una reacción adversa relacionada con el uso sistémico de medicación del tipo de la fenitoína, ciclosporina y bloqueadores de los canales del calcio.⁹⁹ (Fig.29)

⁹⁷ Herbert F Ob cit Pág 123

⁹⁸ Ib 127

⁹⁹ Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug-induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1996; 23: 165-175.



Fig.29 Hiperplasia por ciclosporina¹⁰⁰

Esos pueden generar problemas estéticos, dificultades en la fonación, en la masticación, dificultades en la erupción de las piezas dentarias, desplazamiento de piezas dentarias y dificultades en la higiene dental.

Las dificultades en la higiene acarrear un mayor acumulo de irritantes locales, como puede ser la placa bacteriana y cálculo, originando un proceso inflamatorio secundario que complica la hiperplasia causada por el fármaco.

Los agrandamientos gingivales (AG) inducidos por fármacos presentan una serie de características en común, como:¹⁰¹

- Variación en la respuesta entre pacientes y dentro del mismo paciente, lo que sugiere una posible predisposición genética.
- Tendencia a ocurrir más frecuentemente en el sector anterior de la boca, (Fig.30) mayor prevalencia en personas jóvenes.
- Aparición dentro de los 3 primeros meses de uso del fármaco, usualmente comienzan a nivel de las papilas gingivales. (Fig. 31)
- Y pueden presentarse en un periodonto con o sin pérdida ósea, no se asocian a pérdida de inserción o de piezas dentarias.¹⁰²

¹⁰⁰ Herbert F Ob cit. 126.

¹⁰¹ Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treatment multiple sclerosis patients. J Periodontol 1994; 65: 744-749.



Fig.30 Agrandamientos gingivales en zona anterior.¹⁰³



Fig.31 Periodo de iniciación de la hiperplasia gingival¹⁰⁴

5.3 Ciclosporina

En 1969-1970, en el Departamento de Microbiología de Sandoz, S. A., se aislaron dos nuevas cepas de hongos imperfectos a partir de muestras de tierra procedentes del Fiordo Hardanger (Noruega). Ambos hongos sintetizaban ciclosporina, pero solamente una cepa, el *Tolypocladium Inflatum* Gams, es apropiada para la producción a gran escala por fermentación.

Con la Ciclosporina comienza la fase de la inmuno farmacología, caracterizada por la inmunorregulación selectiva mediante el empleo de sustancias o métodos capaces de actuar sobre determinados subgrupos de células inmunocomponentes que por su acción sobre las células T,

¹⁰² Id

¹⁰³ Herbert F Ob cit. Pág 371

¹⁰⁴ Ib 124



actúa como un potente inhibidor de la inmunidad celular y en menos grado de la formación de anticuerpos, por lo que en las enfermedades autoinmunes este fármaco es especialmente útil por su condición de inmunomodulador.

A diferencia de los citostáticos, la Ciclosporina no deprime la hematopoyesis y no afecta a las funciones de los fagocitos, y así los pacientes están menos expuestos a las infecciones que aquellos que reciben otros fármacos inmunosupresores.

Las reacciones adversas tras la terapia con Ciclosporina son multisistémicas y comprenden entre otras lesiones de los ámbitos: renal, vascular, hepático, nervioso, cardíaco, respiratorio, cutáneo y oral; destacando en este último aspecto la aparición de hiperplasia gingival.¹⁰⁵

La ciclosporina A es un inmunosupresor utilizado en la prevención del rechazo de transplante de órganos y en el tratamiento de otras patologías autoinmunes¹⁰⁶. En el año 1983 se describieron por primera vez las características clínicas del agrandamiento gingival inducido por la ciclosporina A. Los estudios de relación entre dosis, duración y concentración plasmática de ciclosporina e incidencia del agrandamiento son contradictorios, sin embargo la magnitud del agrandamiento parece relacionarse con la concentración plasmática.

Se desconoce el mecanismo por el cual la ciclosporina induce el agrandamiento gingival. Se sabe que el fármaco conduce a una acumulación de colágeno y proteínas no colágenas, pero los resultados aparecen contradictorios.¹⁰⁷

¹⁰⁵ Id.

¹⁰⁶ Carranza Op cit Pág 260

¹⁰⁷ Schincaglia GP, Forniti F, Cavallini R, et al. Cyclosporin A increases type 1 procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblast in vitro. J Oral Pathol Med 1992; 21: 181-185.



5.4 Tratamiento

La hiperplasia gingival asociada a fármacos es una condición patológica que requiere un tratamiento combinado. En primer lugar es importante la prevención, es decir evitar, de ser posible, el uso de estos fármacos o reemplazarlos por otros de eficacia terapéutica similar. En esta última situación las lesiones revierten a los pocos meses de interrumpir la terapia con el fármaco. Solo aquellos casos en los que existen deformidades residuales es necesario actuar quirúrgicamente.

Si bien la asociación entre placa bacteriana y aparición y severidad del agrandamiento gingival producido por fármacos es controversial, se considera importante el control de la placa bacteriana como medida preventiva del agravamiento de las lesiones, como lo demuestra la baja frecuencia de agrandamientos gingivales inducida por fármacos en pacientes edéntulos. Estas medidas higiénico-profilácticas pueden ser

coadyuvantes pero nunca determinantes en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, en aquellos casos en los que no es posible la supresión del fármaco y en los que los métodos higiénicos son de difícil aplicación, es necesario actuar quirúrgicamente para la remoción de tales agrandamientos. En muchos casos estos procedimientos deben repetirse debido a las frecuentes recidivas mientras persiste la administración del fármaco. (Fig. 32) (Fig. 33) (Fig. 34) ¹⁰⁸

¹⁰⁸ Carranza Ob cit. Pág 263.



Figuras 32-34. Realización de gingivoplastia¹⁰⁹

¹⁰⁹ Herbert F Ob cit. Pág 373-376



CONCLUSIONES

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en niños mexicanos de entre 1 y 14 años, después de los accidentes. Pero dentro de todos los tipos de cáncer destaca la leucemia como el más frecuente entre los mexicanos, pues representa casi la mitad de los casos.

En México mueren en promedio entre 600 y 650 niños cada año por enfermedades graves. De estos casos, 55% ocurre por leucemia. La leucemia aguda es responsable de aproximadamente la mitad de las neoplasias malignas en niños, de estas al rededor del 80% son linfocíticas.

La quimioterapia y la radioterapia pueden constituirse en agentes estomatotóxicos y potencialmente inductores de esta enfermedad periodontal

Entre las complicaciones estomatológicas más comunes que ocurren en niños con cáncer se encuentran la mucositis. Esta complicación puede incidir en el agravamiento del cuadro clínico, incrementando el riesgo a las infecciones, comprometiendo la respuesta inmunológica y aumentando significativamente el grado de morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Otra de las enfermedades periodontales representativas de la leucemia es la Gingivitis Ulcero Necrosante, que se trata de una enfermedad dolorosa y repentina que comienza por las papilas interdentes y se difunde posteriormente a la encía produciendo necrosis y ulceraciones. Las úlceras están cubiertas por saburras blancas o amarillas formadas por leucocitos, eritrocitos, fibrina, tejido necrótico y



ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON LEUCEMIA.



bacterias. Esta representa, en las fases iniciales de las leucemias, una complicación grave.

El tratamiento odontológico de los pacientes pediátricos afectados por leucemia tiene que ser llevado a la práctica por personal capacitado. La colaboración entre pediatra-oncólogo-hematólogo y odontólogo es una premisa indispensable para la curación de los pacientes. Esto para garantizar a estos jóvenes pacientes la salud en cuanto al área bucal, fundamental por sus funciones fisiológicas y además por su papel psicológico y social.



BIBLIOGRAFÍA

Bermejo-Fenoll A, Sánchez-Pérez A. Enfermedades periodontales necrosantes. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004; 9 Suppl: S108-19.
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1137 – 2834

Carranza FA Jr. Aumento de volumen gingival. En: Carranza FA Jr, Newman MG (eds.), Periodontología Clínica. Octava Edición, Mc Graw- Hill Interamericana, 1998: 250-267.

Champlin R Golde DW. The Leukemias, eds. Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw Hill; 1554

Dra. Amparo Pérez Borrego, María Victoria Guntiña y Jorge Luis García Romero. Manifestaciones bucales en pacientes con leucemias agudas Revista Mexicana de Odontología Clínica Año 27 Núm 5/ JUNIO /2008

Gale RP. Golde DW. The Leukemia and Lymphoma. Ed. New York: Alan R Liss; Ed 1987.

Gotze G, Walther G, Lowingwr K. Effect of Cyclosporin – A on gingival. Stomatol DDR 1990; 40: 15-16

Guillermo J. Ruiz-Argüelles. Historia del trasplante de médula ósea en México Rev Biomed 2005;

Herbert F. Wolf. Periodoncia. 3a edición. Masson Pág. 81, 88-90, 123-28, 371, 373-376.

Hefti AF, Eshenaur AE, Hassell TM, Stone C. Gingival overgrowth in cyclosporine A treatment multiple sclerosis patients. J Periodontol 1994; 65: 744-749.

Lindhe J. Periodontología clínica e implantología odontológicas. 4ª ed. México: Médica Panamericana; 2005. Pág. 392-394, 485, 513-515

Malcolm A Lynch. Medicina Bucal de Burket. Mac Graw Hill Interamericana 1996. Pág 522

Mani S, Buzaid AC, Cadman E. Pharmacology of antineoplastic Agents, multidrug resistance, and the future. En: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. (edit). Hematology. Churchill Livingstone. New York. 1995;



**ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON
LEUCEMIA.**



915-954.

- Ortega JJ. Leucemias Agudas en niños. En: Sans-Sabrafen J. Hematología clínica. Mosby/Doyma Libros. 3ª ed. Barcelona.1994; 320-330.
- P.Alonso Castell, Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico Arán Ediciones, S. A. Vol. 25. N.º3, pp. 139-149, 2001
- Quasso L, Scipioni C, Pavesi L, Calzavara Mantovani D, Perea García MA, Bascones Martínez A. Complicaciones periodontales en las leucemias en edad pediátrica. Av Periodon Implantol. 2005; 17, 2: 55-68.
- Sallan SE, Cohen HJ. Therapy for Acute Lymphocytic Leukemia in children. En: Hoffman R, Benz E, Shattil S, et al. (edit). Hematology. Churchill Livingstone. New York. 1995; 1075-1084.
- Schincaglia GP, Forniti F, Cavallini R, et al. Cyclosporin A increases type 1 procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblast in vitro. J Oral Pathol Med 1992; 21: 181-185
- Seymour RA, Thomason JM, Ellis JS. The pathogenesis of drug induced gingival overgrowth. J Clin Periodontol 1996; 23: 165-175.
- Viera, Ninoska, CHAPARRO, Neira, ROJAS MORALES, Thais et al. Mucositis oral en pacientes pediátricos con cáncer: Relación con la neutropenia y protocolo de tratamiento. Ciencia Odontológica, dic. 2007, vol.4, no.2, p.122-129. ISSN 1317-8245.
- Viera NT, Rojas de Morales T, Navas RM, Zambrano OR, Paz de Gudiño M. Gingivitis y Anticuerpos Anticitoplasmáticos de Neutrófilos en niños y adolescentes con leucemia. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2004;9:396-402. © Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447
- <http://www.oralcancerfoundation.org/facts/radioterapia.htm>
- <http://aesculapius.iespana.es/hepatomegalia.jpg>
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/images/ency/tnails/17212t.jpg>
- <http://www.kepivance.com/images/etiology01.jpg>



**ENFERMEDADES PERIODONTALES MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON
LEUCEMIA.**



<http://es.oncolink.org/coping/images/image003.jpg>

<http://www.scielo.org.co/img/revistas/RCG/v21n4/a09f8.JPG>