



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA
CARRERA CIRUJANO DENTISTA

TESIS

**ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES SOLUCIONES AUXILIARES EN EL
TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS ORAL, INDUCIDA POR METOTREXATO EN
NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO DENTISTA**

**PRESENTAN
SÁNCHEZ MOYA ULISES ALEJANDRO
VALLE LEDESMA JAIME**

**DIRECTOR:
C.D. VÍCTOR AZUARA PAVÓN**

**DICTAMINADORES:
MTRO. MANUEL JAVIER TORÍZ MALDONADO
C.D. JOSÉ AGUSTÍN PUJANA GARCÍA SALMONES**

Los reyes Iztacala, Edo. de México. 27 de octubre del 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA	5
OBJETIVO GENERAL	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
HIPÓTESIS	5
JUSTIFICACIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
CÉLULA	6
CICLO CELULAR	10
MUERTE CELULAR	12
HEMATOPOYESIS	13
LEUCEMIA	18
LEUCEMIAS DEL TIPO AGUDO	18
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	22
CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	23
DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA	24
TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y EL USO DEL METOTREXATO	24
MANIFESTACIONES ORALES EN PACIENTES CON LEUCEMIA	25
MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS	28
MUCOSA ORAL Y SUS EFECTOS PATOLÓGICOS PROVOCADOS POR EL USO DEL METOTREXATO	29
MUCOSITIS ORAL (EFECTO DEL USO DEL METOTREXATO)	32
ALBOTHYL (POLICRESULENO)	35
SOLUCIÓN PHILADELPHIA	36
GLUCONATO CLORHEXIDINA	37
METODOLOGÍA	39
RESULTADOS	40
CONCLUSIONES	41
ANEXOS	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

Resumen

La célula es la unidad estructural y funcional básica de todos los organismos, tiene la capacidad de obtener y utilizar energía, comunicarse con otras células, reaccionar ante estímulos, crecer, reproducirse, morir y autorregularse. La hematopoyesis es el proceso mediante el cual se forman y desarrollan los elementos corpusculares sanguíneos. La célula madre hematopoyética pluripotencial da origen a dos tipos de células madre multipotenciales (MHSC), también llamados Hemocitoblastos. Las leucemias son cánceres de los tejidos hematopoyéticos caracterizados por infiltración de sangre periférica, médula ósea y otros tejidos por células de una línea en particular, generalmente linfocítica y mielocítica. Las células afectadas pueden presentar un aspecto inmaduro, y en este caso el proceso se denomina agudo, como es el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) que es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfocíticas inmaduras, que impide el funcionamiento correcto de la médula ósea, reprimiendo así el proceso hematopoyético normal, en los cuales para su tratamiento se utilizan los medicamentos citostáticos, que son sustancias citotóxicas que se utilizan específicamente para causar un daño celular. El metotrexato es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima Dihidrofolato Reductasa (DFR) enzima responsable clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Uno de los efectos al utilizar los medicamentos citostáticos es la mucositis, se refiere al proceso inflamatorio agudo de la mucosa oral producida por la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos como la quimioterapia y radioterapia. Por lo general, se manifiesta como eritema o ulceraciones. Podría exacerbarse mediante factores locales. Existen soluciones auxiliares para el tratamiento de la mucositis como es el policresuleno que es un policondensado formado por cadenas de longitud variable de ácidos m-cresolsulfónicos unidas entre sí por puentes de metilos. Actúa selectivamente sobre el tejido desvitalizado o alterado patológicamente, produciendo su coagulación y eliminación sucesiva. No afecta al epitelio escamoso sano. Inmediatamente se pone en contacto con los gérmenes, destruye la flora mixta patógena. El policresuleno posee un amplio espectro antimicrobiano que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas. También existe la solución Philadelphia es utilizada en odontopediatría y se considera como una de las numerosas fórmulas como enjuagues orales, también es muy utilizada la clorhexidina, es una sustancia antiséptica de acción bactericida y fungicida. Pertenece al grupo de las biguanidas. Indicada para: Gingivitis, Periodontitis, Cirugía periodontal, Estomatitis, Mucositis, Candidiasis, Ulceraciones aftosas, Halitosis, Alveolitis.

Se seleccionaron 63 pacientes que asistieron a la Unidad de Oncología en el hospital infantil de México Federico Gómez, se conformaron tres grupos de niños asignando un enjuague diferente para cada grupo, el grupo A (POLICRESULENO SOLUCIÓN), al segundo grupo el enjuague B (SOLUCIÓN PHILADELPHIA) y al tercer grupo el enjuague C (GLUCONATO DE CLORHEXIDINA 0.12%). De acuerdo al ANOVA utilizado se encontraron diferencias significativas ($F= 68.14899713$, valor crítico para $F= 3.15041131058273$) después de utilizar los diferentes enjuagues, se afirma que existe una diferencia significativa en los cambios de salud de los pacientes con el uso de las tres soluciones, con respecto a su condición patológica en la mucosa oral. Con este estudio se puede establecer un protocolo específico acerca del control de mucositis ya que dicha investigación evidenció resultados favorables en la disminución de la sintomatología dolorosa y de las lesiones orales.

Introducción

En México una de las principales causas de muerte infantil son las neoplasias y entre ellas se encuentra la Leucemia, niños y jóvenes entre 1 y 24 años de edad son portadores de algún tipo de leucemia esto lo reporta el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) y la Secretaría de Salud; solo por delante de ella se encuentra la Diabetes y el sobrepeso La leucemia es un tipo de cáncer que se manifiesta a nivel hematopoyético, el aumento descontrolado de células anormales causan signos y síntomas muy parecidos entre los diferentes tipos de leucemia que para determinar a que grupo o tipo pertenecen es necesario una serie de exámenes como hemogramas completos, inmunofenotificación, entre otro tipo de pruebas indispensables para su diagnóstico. Dependiendo del tipo de leucemia que un infante contraiga dependerá su tratamiento que la mayoría de las veces consiste en altas dosis de quimioterapia, radioterapia y en ocasiones implantes de médula ósea, pero sin importar el tipo de leucemia que se trate o el tratamiento que se use siempre habrá que tenerse en cuenta la relación riesgo-beneficio. (1)

El metotrexato es un antimetabolito que inhibe competitivamente la enzima dihidrofolatoreductasa por lo que posee una actividad antiproliferativa e inmunosupresora por lo que es un medicamento de primera elección para el tratamiento de hemopatías malignas. Los principales efectos adversos son la mielosupresión, insuficiencia renal, mucositis y alteraciones neurológicas. (2)

La mucositis oral y las alteraciones neurológicas deberían ser de principal interés para el cirujano dentista, el trabajo multidisciplinario puede conllevar a una mejor calidad de vida para estos pacientes. El Policresuleno es una sustancia nada estudiada para revertir los efectos de la mucositis, ha sido utilizado como tratamiento para las aftas por prótesis mal ajustadas, pero con este estudio se pretende una mayor rapidez en la cicatrización de la mucositis debido a sus efectos de reepitelización, hemostático y astringente. Como consecuencia de la mucositis oral hay una deficiencia en la higiene de estos niños provocando una mayor susceptibilidad a caries haciendo que incrementen focos infecciosos que en estos pacientes suelen ser más fuertes las infecciones por lo que una rehabilitación oral integral para este tipo de niños que padecen cualquier tipo de leucemia disminuiría un cierto porcentaje los procesos infecciosos. La búsqueda de instrumentos a traumáticos y la utilización de materiales que no contengan algún metal sería una gran ventaja para ellos ya que no interferirían en sus tratamientos oncológicos. (3)



DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

¿De qué forma podría ayudar los diferentes procedimientos terapéuticos, técnicos y clínicos orales, para dar una mejor calidad de vida a los pacientes bajo tratamiento con metotrexato portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda?

OBJETIVO GENERAL

Hacer un estudio en un grupo de niños diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda, que actualmente cursen un cuadro de mucositis oral, hacer una comparación de tres antisépticos y observar cual es mejor para disminuir la sintomatología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Proporcionar a los pacientes medidas preventivas para reducir los focos infecciosos bucales que a lo largo de su tratamiento.
- Hacer un análisis de las derivaciones fisiopatológicas sistémicas que trae la Leucemia Linfoblástica Aguda y son de interés para el Cirujano Dentista.
- Proveer un tratamiento más rápido en la cicatrización de las lesiones por mucositis provocadas por el uso de algunos fármacos empleados en la quimioterapia.
- Utilizar un agente farmacológico alternativo, poco estudiado como el Policresuleno como opción para el tratamiento de la mucositis.
- Observar la evolución de la mucositis bajo tratamiento de los enjuagues o soluciones en los grupos de pacientes pediátricos.

HIPÓTESIS

H0: No existe una diferencia significativa en los cambios de los pacientes con mucositis, con respecto a la mejoría de su condición patológica y el uso de las tres soluciones.

Ha: Existe una diferencia significativa en los cambios de salud de los pacientes con el uso de las tres soluciones, con respecto a su condición patológica en la mucosa oral.

JUSTIFICACIÓN

Este estudio permitirá hacer un análisis de las diferentes soluciones astringentes empleadas para tratar la mucositis oral, con el fin de evaluar las diferencias del tiempo y la eficacia de las soluciones utilizadas. En este estudio se incluirá a pacientes con diagnósticos clínicos similares: la leucemia linfoblástica aguda, mismos que presenten mucositis en sus diferentes estadios y grados después de haber administrado el metotrexato como fármaco de elección en la quimioterapia, así mismo nos permitirá hacer una comparación de las muestras recolectadas; como los días de aparición después de la infiltración.

Haciendo una síntesis de los artículos estudiados, la mayoría muestra una similitud en el tiempo de la eficacia de las soluciones para disminuir las lesiones de la mucositis en boca y todas oscila entre 10 y 14 días; con esto se pretende buscar un medicamento alternativo capaz de disminuir las lesiones en un

menor tiempo y un mejor control de las mismas, de ser posible brindar un tratamiento profiláctico antes y durante su aparición proporcionando una mejor calidad de vida para estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

LA CÉLULA

Todos los seres vivos están constituidos por miles de células de diversos tipos que en organismos multicelulares como los seres humanos conforman sus tejidos, órganos y sistemas. Debido a su tamaño tan pequeño las células solo pueden verse en un microscopio.

Desde su origen de la teoría celular hasta nuestros días se han generado una gran cantidad de información acerca de las células, su estructura, funcionamiento, lo cual ha sido impulsado a la par del desarrollo de nuevas técnicas de microscopía y de biología molecular que nos permiten explorar nuevos horizontes de la biología celular. (4)

Estructura y organización de las células

La célula es la unidad estructural y funcional básica de todos los organismos, tiene la capacidad de obtener y utilizar energía, comunicarse con otras células, reaccionar ante estímulos, crecer, reproducirse, morir y autorregularse. Lleva a cabo funciones específicas que se identifican con componentes estructurales y dominios determinados en ella. Las células que son similares entre sí o que se relacionan de modo funcional o estructural se agrupan para formar tejidos.

A fin de estudiar la célula, la célula puede dividirse en dos compartimentos principales el citoplasma y el núcleo. Ambos tienen funciones distintas pero actúan en conjunto para mantener la viabilidad celular. El núcleo contiene la mayor parte del material genético así como las enzimas para la duplicación y transcripción. Por otro lado el citoplasma contiene los organelos y las inclusiones inmersos en un gel llamado matriz citoplásmica, la cual es rica en iones como Na, K, Ca y moléculas orgánicas como metabolitos, carbohidratos, lípidos, proteínas, y ácido ribonucleico (RNA). La concentración de estos elementos es controlada por las células en base a sus actividades metabólicas.

Los organelos celulares se pueden clasificar en:

- a) Membranosos; con membranas que separan el medio interno del órgano del citoplasma circundante.
- b) No membranoso; que no están rodeados por membranas.

Los membranosos incluyen a la membrana plasmática, los retículos endoplasmáticos rugosos y liso, el aparato de Golgi, los endosomas, los lisosomas, las vesículas de transporte, las mitocondrias y los peroxisomas.

Los no membranosos son el núcleo, el citoesqueleto, los centriolos, los ribosomas y los proteosomas. (5)

Organelos. Estructura y función.

Membrana plasmática

- Es una estructura muy dinámica que delimita a las células del medio que las rodea.



- Forma compartimentos dentro de la célula para delimitar y organizar funciones.
- Es una barrera con permeabilidad selectiva ya que evita el intercambio inespecífico de iones entre las células y su entorno, favoreciendo un equilibrio iónico que permite a la célula vivir y realizar diversas funciones.
- A través de ella se lleva a cabo en transporte de solutos ya que tiene toda la maquinaria proteica en forma de bombas, canales poros y vesículas para permitir el paso de sustancias al interior y exterior de la célula.
- Es un medio de comunicación por que posee receptores que al reconocer ligandos específicos desencadena la activación de cascadas de señalización que le permiten a la célula responder ante un estímulo.
- Permite la interacción celular mediante las uniones célula-célula que mantiene a través de proteínas.
- Permite la localización de ciertas proteínas importantes en sitios específicos ya que mediante la formación de balsas lipídicas localiza receptores en el dominio apical de las células.

Núcleo celular

Es el Organelo más grande de la célula, almacena la mayor parte del material genético, es el sitio donde se duplica (formación de ácido desoxirribonucleico a partir de ácido desoxirribonucleico) y se transcribe (formación de ácido ribonucleico a partir de ácido desoxirribonucleico) por tanto además del desoxirribonucleico también puede realizar estos procesos.

En general el núcleo de una célula que no se está dividiendo recibe el nombre de interfase y está formado por cuatro componentes principales:

- La envoltura nuclear.
- La cromatina, que es la forma en la que se encuentra el ácido desoxirribonucleico de la célula en interfase.
- El nucleoplasma, donde se encuentran dispersos gránulos de intercromatina, pericromatina ribonucleoproteínas, y proteínas de nucleoesqueleto que organiza diversos componentes al interior del núcleo.
- El nucléolo, el cual lleva a cabo la síntesis del ácido ribonucleico del ribosoma y ensamble de los ribosomas.

Retículo endoplásmico

Organelo presente en todas le células y se divide en dos componentes, retículo endoplásmico liso y rugoso, ambos forma una red laberíntica de túbulos ramificados y sáculos, que se extienden por todo el citoplasma el cual contiene el líquido plasmático.

Retículo endoplásmico liso.

- Síntesis de hormonas esteroides.
- Destoxificación hepática de compuestos orgánicos.
- Liberación de glucosa a partir de glucosa 6-fosfato en los hepatocitos.
- El secuestro de iones de calcio dentro del espacio cisternal especialmente en el musculo esquelético donde se conoce como retículo sarcoplásmico.

- El retículo endoplásmico liso sintetiza lípidos presentes en la membrana celular y membrana de otros organelos, este contribuye a su renovación.

Retículo endoplásmico rugoso.

Este se encuentra en mayor porción, su principal función es la producción de proteínas, la diferencia morfológica entre el retículo endoplásmico liso y el rugoso, es que el rugoso, presenta ribosomas unidos a la membrana. Las proteínas se pueden sintetizar en dos sitios diferentes de las células:

- En ribosomas unidos a la superficie citosólica del retículo endoplásmico rugoso entre las que se encuentran: proteínas integrales de membrana, proteínas que serán secretadas por la célula, proteínas de ciertos organelos (aparato de Golgi, lisosomas y endosomas).
- En ribosomas libres o polirribosomas, esta clase incluye a proteínas destinadas a permanecer en el citosol (enzimas de glucólisis y proteínas del cito esqueleto) proteínas periféricas de la superficie interna plasmática, proteínas transportadoras al núcleo, proteínas que se incorporan en los peroxisomas y mitocondrias.

Aparato de Golgi

Siguiendo la vía de síntesis que inicia en el núcleo celular, con la duplicación del DNA la transcripción y la traducción del retículo endoplásmico rugoso, se llega al aparato de Golgi, el cual participa en la modificación y selección de proteínas que vienen del retículo endoplásmico rugoso y además participa en la síntesis de carbohidratos. (6)

Lisosomas

Dichos organelos membranosos se forman en el aparato de Golgi y constituyen el sistema digestivo y excretor de las células. Los lisosomas tienen la posibilidad de degradar una variedad de estructuras que incluyen; ácidos nucleicos, lípidos complejos, glucosaminoglucanos, proteínas, etc. Estos materiales pueden liberarse del liposoma por difusión o por la ayuda de transportadores especializados. (7)

Peroxisomas

También conocidos como microcuerpos, son organelos membranosos esféricos y que pueden tener un cetro denso y cristalino de enzimas oxidativas.

Los peroxisomas son organelos con múltiples funciones y presentan más de 50 proteínas oxidativas como la oratoxidasa, glugolatooxidasa, catalasa y ácido D-aminooxidasa, que participan en el catabolismo de los ácidos grasos de la cadena larga (beta oxidación), la síntesis de plasmalógenos, acetilcoenzimas A y H₂O₂. Este último compuesto tiene una función importante en la Destoxificación de agentes nocivos, por ejemplo en las células hepáticas en donde convierte el etanol.

En acetaldehído. De igual forma que para algunos microorganismos, el peróxido de hidrogeno es toxico para la célula, debido a lo anterior la catalasa es la encargada de convertirlo en agua o usarlo para oxidar otros compuestos orgánicos. (8)

Mitocondria

Es un compartimento citoplasmático granular con su propia membrana en células musculares las cuales son identificadas como sarcomas, la morfología de la mitocondria es dinámica y varia

continuamente por un proceso de fisión y fusión al que se identifica ahora como dinámica mitocondrial.

En ella se degradan moléculas orgánicas liberando la energía química contenida en sus enlaces. En este proceso la energía liberada se almacena en moléculas de ATP para luego utilizarse en otros procesos celulares. (9)

Organelos no membranosos

Citoesqueleto

Es una red dinámica y muy compleja de filamentos proteicos que en conjunto regulan una gran diversidad de funciones dentro de la célula como:

- El mantenimiento de la arquitectura general de la célula así como los cambios de forma durante su diferenciación.
- El desplazamiento sobre un sustrato (por ejemplo el desplazamiento de granulocitos y linfocitos sobre y a través del endotelio en un evento inflamatorio).
- El transporte de proteínas y organelos al interior de la célula.
- El movimiento de cromosomas durante la división celular y la citocinesis.
- La unión entre las células.
- La participación de las células en diferentes vías de señalización.

Ribosomas

Son los organelos celulares más numerosos. No están rodeados por una membrana, están constituidos por dos subunidades, cada una de las células están compuestas por un complejo de ácido ribonucleico ribosómico y proteínas. Los ribosomas sintetizan a las proteínas citosólicas que se pueden clasificar en:

- Proteínas destinadas a permanecer en el citoplasma como las enzimas glucolíticas o proteínas del citoesqueleto.
- Proteínas periféricas de la superficie interna de la membrana plasmática como; espectrina o anquirina.
- Proteínas que se encuentran en otros organelos como en las mitocondrias y el núcleo.

Proteosomas

Son organelos compuestos de complejos con múltiples subunidades proteicas que funcionan como unidades que degradan proteínas proteasas, la célula mantiene un control sobre la proteólisis citoplasmática debido a que es necesaria para bloquear una respuesta metabólica, como también para reemplazar a las proteínas dañadas o mal sintetizadas y para activar reacción inmunitaria al segmentar proteínas antígenas para la presentación a los linfocitos.

Inclusiones citoplasmáticas y pigmentos

- Glucógeno; es la forma de depósito de glucosa en los animales.
- Lípidos; son la forma de depositar los triglicéridos se encuentra en las células especializadas como adipocitos y en diversos tipos celulares como hepatocitos.



- Melanina; es el pigmento más común elaborado por melanocitos de la piel y el pelo.
- Hemoglobina; junto con la melanina es un pigmento común, es una proteína que se encuentra en el citoplasma de los eritrocitos y se encarga del transporte de oxígeno. (10)

CICLO CELULAR

Renovación celular

Las células de un organismo pueden clasificarse de acuerdo a su índice mitótico en estáticas, estables o renovables.

Poblaciones celulares estáticas: células que salen del ciclo celular a la fase G0 y no se dividen más, como las neuronas, los cardiomiocitos o las células musculo esqueléticas.

Poblaciones celulares estables: se dividen de manera esporádica y con cierta lentitud para mantener las estructuras de los tejidos y órganos, estas células se dividen ante una agresión, esta población la conforman células endoteliales, leiomiocitos y fibroblastos.

Poblaciones celulares renovables: son células que se dividen regularmente, pueden generar dos células hijas que permanecen como madres o precursoras. Las células hijas pueden dividirse una vez o más antes de alcanzar su estado maduro, las células también pueden ser de renovación lenta o rápida en esta última categoría se incluyen las células sanguíneas, epiteliales, los fibroblastos dérmicos entre otras.

Las células tienen un ciclo de vida que incluye su nacimiento, diferenciación, cumplimiento de sus funciones, y finalmente mueren. El ciclo celular es una secuencia de acontecimientos autorregulados que controla el crecimiento y división de las células y su finalidad es producir dos células idénticas a las células madre. El ciclo celular compone diferentes fases que se clasifican de acuerdo a la actividad de la célula en:

- Interfase que incluye las fases G1, S y G2.
- Mitosis o fase M.

Interfase

Fase G1

Es la primera fase del ciclo celular, durante esta fase la célula aumenta su volumen, sintetiza ácido ribonucleico y con ello todas las proteínas para la síntesis de ácido desoxirribonucleico. Como la célula acaba de salir de una fase de división celular necesita restaurar su volumen y lo hace sintetizando proteínas a todos sus componentes. Además de reestablecer los núcleos e iniciar la fase de duplicación del centrosoma.

Fase S

Se lleva a cabo la síntesis del ácido desoxirribonucleico, esta fase dura de 7 a 10, aquí la célula duplica el material genético que durante la fase M se segregara entre las células hijas. Cada cromosoma se duplica y queda formado por dos cromátides hermanas idénticas que llevan la misma información genética al término de esta fase la duplicación del ácido desoxirribonucleico la célula que tenía



inicialmente 23 pares de cromosomas finaliza con 46 pares (23 para cada célula hija). El punto de control del daño al ácido desoxirribonucleico en esta ocasión verifica que se haya llevado correctamente la duplicación del ácido desoxirribonucleico lo cual es un punto crucial para continuar el ciclo.

Fase G2

Durante esta fase la célula se prepara para dividirse, lo cual continúa creciendo, se sintetiza el ácido ribonucleico y proteínas importantes para la segregación del material genético como las tubulinas que conforman los microtúbulos, proteínas motoras, etc., además se reorganizan los organelos en el citoplasma y el centrosoma ha terminado también su división por lo que ahora hay dos, cada uno forma uno de los dos polos del huso, el cual está listo para unirse a los cromosomas y dirigir su segregación. Esta fase tiene una duración de 3 a 4 horas y termina cuando empieza a condensarse el material genético en el núcleo, lo cual marca el inicio de la mitosis.

El paso de una fase a otra está controlado por proteínas que se sintetizan y degradan de forma cíclica, durante este proceso, llamadas ciclinas, estas proteínas son reguladas de manera específica por diversas quinasas, este complejo proteico ciclina/quinasa pueden impulsar a que la célula entre en el ciclo y pase de una fase a otra, salga de este o bien se detenga. Existen diversos complejos y cada uno regula la entrada o salida de las fases específicas, por ejemplo:

- Ciclina D-Cinasa 4/6: regula la progresión de la fase G1.
- Ciclina E-Cinasa Cdc 2: permite la entrada de la fase S.
- Ciclina A-Cinasa Cdc 2: regula la progresión de la fase S.
- Ciclina A-Cinasa Cdc 1: permite el paso de la fase S a la fase G2 y la entrada a la fase M.
- Ciclina B-Cinasa Cdc 1: favorece a la salida de interfase y entrada de la mitosis.

Mitosis

La mitosis es el proceso mediante el cual se generan nuevas células a partir de una sola célula madre, refleja la forma en la cual se observan los cromosomas de la célula antes de la división.

Mediante la mitosis se generan nuevas células, células idénticas a la célula madre que contienen el mismo contenido genético. La finalidad de este proceso es mantener la estructura de los tejidos, renovar las poblaciones celulares, reparar tejidos etc.

La mitosis es la fase de la división de material genético y durante aproximadamente una hora en las células involucra dos fases:

- La cariocinesis o división del núcleo y con ello la segregación de ácido desoxirribonucleico en las dos células hijas.
- La citocinesis o división del citoplasma.

Aunque estrictamente solo la mitosis se refiere a la cariocinesis y la citocinesis es una fase que sigue a la mitosis, algunos autores la refieren dentro de la mitosis.

En esta fase hay dos puntos de control importante el punto de control de huso mitótico que impide la entrada prematura del anafase y el punto de control de segregación de los cromosomas el cual impide que los cromosomas se dividan hasta que se encuentren alineados de manera correcta en la placa metafásica.

La mitosis como ya se dijo sigue a la fase G2 de la interfase y se divide en 4 fases que se caracterizan por actividades particulares de la célula:

- Profase
- Metafase
- Anafase
- Telofase

Al término de la mitosis (división de ácido desoxirribonucleico) continúa la citocinesis (división del citoplasma).

MUERTE CELULAR

Se consideraba que la muerte celular programada y la apoptosis eran un único evento, actualmente se identifican otras formas de muerte celular.

Apoptosis

La apoptosis o muerte celular programada, es una variante de lo que en el pasado se consideraba un solo evento. La muerte celular programada, permite modificaciones durante el desarrollo y es una manera de mantener la multicelularidad de los organismos pluricelulares. Es el principal mecanismo genéticamente regulado por el cual mueren las células, tanto en condiciones normales como en las patológicas, en este caso no hay inflamación.

Este mecanismo se activa por una vía extrínseca que requiere de un receptor y otro intrínseco que se activa en la mitocondria. Por ambas vías se activa el sistema de proteasa de cisteína y ácido aspártico que se conocen como caspasas. Estas proteínas cortan diversas proteínas entre ellas a las del citoesqueleto.

Lo que define a la apoptosis es que la célula se encoge, la cromatina se condensa, el núcleo se fragmenta y ocurren cambios en la membrana, como la exposición de residuos de fosfatidilsirena, que indican a las células macrófagas que la célula debe ser fagocitada. Además otro cambio morfológico que ocurre en este fenómeno la formación de burbujas (blebs) en la membrana en la que se empaqueta el material celular para facilitar su fagocitosis. El movimiento transmembranoso de fosfatidiletanolamina, principalmente en las burbujas favorece el re arreglo de la actina en estas zonas.

Necrosis

A diferencia de la apoptosis este fenómeno es pasivo y no está regulado: por lo general, resulta de una agresión a la célula que produce una súbita falla en el metabolismo celular, disregulación del flujo de calcio intracelular, formación de especies reactivas de oxígeno y a la activación de proteasas. En este caso hay edema y la formación de grumos de cromatina. También se forman burbujas, pero

en ellas se pierde la continuidad de la membrana celular. La pérdida de los mecanismos que regulan el equilibrio iónico en la célula permite que la célula se hinche y se desintegre, liberando su contenido al entorno, incluyendo enzimas proteolíticas que favorecerán el inicio de un proceso inflamatorio.

Autofagia

Recientemente se ha considerado a la autofagia como una forma de muerte celular programada, que controla la degradación de los componentes sobrantes de la célula, en sustitución de adaptación a la disminución en la cantidad de nutrientes y para permitir las funciones mínimas de mantenimiento, y uno de esos mecanismos lo hace por vía de la ubiquitación, vía proteosoma que incluye tanto a las moléculas de la vía de larga vida como aquellas de corta. Las autofagias se encargan de eliminar y reciclar constituyentes del citoplasma, incluidos organelos completos. Esta vía puede ser medida por chaperonas o la microautofagia y macroautofagia.

En esta variante la muerte celular conocida también como muerte celular programada tipo II. Se preserva a los componentes del citoesqueleto, comparado con la apoptosis.

Catástrofe mitótica

En esta variante de muerte celular programada, también se considera a la catástrofe mitótica, que parece estar relacionada con la activación normal de la ciclina B/Cdk 1 a que desencadena a la muerte. Esta forma de muerte se debe a la permeabilización de la membrana mitocondrial, que permite la liberación de los efectores para que la muerte se desencadene.

Senescencia celular

La senescencia celular por el acortamiento de los telómeros, que son las secuencias repetitivas que protegen al final de los cromosomas. En cada división esta sección se acorta hasta llegar a un límite que lleva a la célula al arresto del ciclo celular. Esta forma de muerte está regulada por los genes p53 y retinoblastomas. Hay datos que sugieren que esta forma de muerte es una manera de proteger a las células del daño al ácido desoxirribonucleico. Se ha visto en células tratadas que ciertos agentes que se utilizan para tratamiento de cáncer y comparte ciertas características con la apoptosis. (11)

HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis es el proceso mediante el cual se forman y desarrollan los elementos corpusculares sanguíneos. Todas las células sanguíneas provienen de las Células madre Hematopoyéticas Pluripotenciales (PHSC) por sus siglas en inglés *Pluripotential Hematopoietic Stem Cell*.

De acuerdo al tipo de tejido que originan, existen cuatro tipos de células madre: totipotenciales, pluripotenciales, multipotenciales y unipotenciales. El término totipotencial hacen referencia a que este tipo de células pueden generar un embrión completo. Las células pluripotenciales pueden dar origen a progenitores que forman cualquiera de las tres capas germinales embrionarias: mesodermo, endodermo y ectodermo. Las células pluripotenciales son aquellas que tienen la capacidad de diferenciarse a cualquier tejido existente en un organismo adulto. Es importante destacar que para que una célula madre pueda considerarse como pluripotente tiene que cumplir las siguientes condiciones: en primer lugar una única célula debe ser capaz de diferenciarse a progenitores especializados procedentes de cualquier capa embrionaria; en segundo lugar demostrar la funcionalidad *in vitro* de las células en las que se ha diferenciado, y finalmente que se produzca un

asentamiento claro y persistente de éstas en el tejido blanco tanto en presencia como en ausencia de daño de los tejidos. Las células multipotenciales son aquellas que pueden dar origen a precursores relacionados solamente con una de las tres capas embrionarias. La última categoría corresponde a las células unipotenciales, solo pueden generar células hijas que se diferenciarán a lo largo de una sola línea celular.

Propiedades de las células madre:

- Autorrenovarse: Multiplicarse infinitamente indiferenciadamente.
- Diferenciarse: Capaces de originar uno o varios tipos de célula.

La célula madre hematopoyética pluripotencial da origen a dos tipos de células madre multipotenciales (MHSC), también llamados Hemocitoblastos:

- Célula Madre Mieloide: Células formadoras de colonias de unidades de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (CFU-GEMM).
- Célula Madre Linfoide: Células formadoras de colonias de unidades de linfocitos (CFU-Ly).

Célula linfoide da origen:

La médula ósea es un tejido semilíquido, de color rojo, con aspecto similar al de la sangre. Está constituida por células de sostén, células grasas y células progenitoras o células-madre que cumplen con la función de producir los glóbulos (rojos y blancos) y las plaquetas presentes en la sangre.

En la médula ósea se originan todo tipo de células sanguíneas a las que se les denomina Células Troncales Hematopoyéticas (CTH), dentro de lo que se le llama Microambiente Hematopoyético (MH). En este sitio las CTH reciben una gran cantidad de estímulos (puede ser por la acción de citocinas solubles por interacciones célula-célula o por interacciones con moléculas de la matriz extracelular), las cuales se encargan de regular su proliferación, diferenciación e incluso la apoptosis. (12)

Elementos celulares

En la sangre se pueden encontrar tres tipos celulares principales glóbulos rojos también llamados eritrocitos, glóbulos blancos también llamados leucocitos y plaquetas o trombocitos. Solo los glóbulos blancos son células completamente funcionales. Los glóbulos rojos pierden su núcleo cuando ingresan en la corriente sanguínea y las plaquetas que también carecen de núcleo, son fragmentos celulares que se desprenden de una célula madre relativamente grande denominada megacariocito. Los glóbulos rojos cumplen un papel fundamental en el transporte de oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos y de dióxido de carbono desde los tejidos hacia los pulmones.

Las plaquetas tienen la función de participar en la coagulación, es el proceso mediante el cual los coágulos formados impiden la pérdida de sangre de los vasos lesionados.

Los glóbulos blancos cumplen un papel importante en la respuesta inmunitaria corporal defendiendo al organismo contra los invasores extraños como parásitos, bacterias y virus. Aún que la mayoría de

los glóbulos blancos llegan a todo el cuerpo gracias a la sangre, su trabajo se suele llevar a cabo en los tejidos en lugar del aparato circulatorio.

La sangre tiene cinco tipos de glóbulos blancos maduros; linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Los monocitos que abandonan la circulación e ingresan en los tejidos se convierten en macrófagos y los basófilos tisulares se denominan mastocitos.

Los tipos de glóbulos blancos se pueden agrupar de acuerdo con las características morfológicas o funcionales compartidas. Los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos reciben el nombre de fagocitos, por que engloban e ingieren partículas extrañas como bacterias, a este fenómeno se le conoce como fagocitosis, a menudo los linfocitos se denominan inmunocitos porque son responsables de la respuesta inmunitaria específica contra los invasores. Los basófilos los eosinófilos y los neutrófilos se denominan granulocitos porque contienen inclusiones citoplasmáticas que les dan un aspecto granular.

Todas estas células provienen de una célula precursora llamada célula madre pluripotencial hematopoyética, que se encuentra en la médula ósea (tejido blando que ocupa el hueco del centro de los huesos). La célula madre pluripotencial tiene la capacidad de transformarse en muchos tipos de células distintas, cuando se especializan, sus destinos posibles disminuyen; primero se convierten en células madre no comprometidas o indiferenciadas y luego en células progenitoras diferenciadas, comprometidas en el desarrollo de uno o tal vez dos tipos de células.

Las células progenitoras se diferencian en glóbulos rojos, linfocitos, otros glóbulos blancos y megacariocitos, que son las células que originan las plaquetas.

La hematopoyesis, la síntesis de células sanguíneas comienza en un momento de desarrollo temprano embrionario y continúa durante toda la vida. Durante la tercera semana de desarrollo fetal algunas células especializadas del saco vitelino del embrión se agrupan, algunos de estos grupos están destinados a convertirse en la cubierta endotelial de los vasos sanguíneos, mientras que otros se transforman en células de la sangre. Tal vez el origen embriológico común del endotelio y las células de la sangre explique por qué el endotelio vascular secreta muchas citosinas que controlan la hematopoyesis.

A medida que el embrión se desarrolla la producción de células de la sangre se extiende del saco vitelino, hígado, bazo y la médula ósea, en el momento del nacimiento el hígado y el bazo ya no son capaces de producir las células de la sangre. La hematopoyesis continúa en la médula ósea de todos los huesos hasta los 5 años, a medida que el niño continúa creciendo las regiones medulares activas se reducen por lo que en los adultos solo la pelvis, la columna vertebral, las costillas el cráneo y las extremidades proximales de los huesos largos producen células de la sangre.

La médula ósea activa es roja debido a la presencia de hemoglobina, la proteína fijadora de glóbulos rojos, la médula ósea inactiva es de color amarilla debido a la presencia de adipocitos. En las regiones medulares que producen activamente células de la sangre, al rededor del 25 % de las células que se forman son glóbulos rojos, mientras que el 75% restante de las células pertenece a los glóbulos blancos, la expectativa de vida de los glóbulos blancos es bastante más corta que la de los glóbulos rojos y deben ser reemplazados con mayor frecuencia, por ejemplo los neutrófilos tienen una vida

media de 6 horas y el cuerpo debe de sintetizar 100 mil millones por día para reponer los que mueren, en cambio los glóbulos rojos viven en promedio cuatro meses en circulación.

La hematopoyesis está sujeta al control de factores estimulantes de colonias interleucinas y otras citosinas. La producción y el desarrollo de los glóbulos rojos son controlados por factores químicos llamados citosinas.

La citosinas son péptidos o proteínas secretadas por una célula que afecta el crecimiento o la actividad de otra célula, cuando recién se descubre se suelen denominar factores y se agrega un adjetivo que describe sus acciones (Factor de crecimiento, factor de diferenciación y factor trófico). Algunas de las citosinas más conocidas que participan en la hematopoyesis son los factores estimulantes de colonias, moléculas sintetizadas por las células endoteliales y los glóbulos blancos. El nombre de la interleucina se aplica a citosinas secretadas por un glóbulo blanco para actuar sobre otro glóbulo blanco. Otra citosina hematopoyética es la eritropoyetina que controla la síntesis de glóbulos rojos.

Leucopoyesis

Los factores estimulantes de colonias regulan la leucopoyesis, estos factores se identifican y se nombran de acuerdo a su capacidad para estimular la proliferación de colonias de leucocitos en cultivo, estas citosinas sintetizadas por las células endoteliales, los fibroblastos de la médula ósea y los glóbulos blancos regulan la producción y el desarrollo de leucocito. Estas sustancias son necesarias para inducir la división de las células (mitosis) como la maduración de las células madres, cuando un leucocito madura pierde su capacidad de dividirse por mitosis.

Un aspecto fascinante de la leucopoyesis es que la producción de glóbulos blancos nuevos depende en parte de mecanismos reguladores procedentes de glóbulos blancos existentes, esta forma de control permite un desarrollo muy específico de leucocitos que se adapta a las necesidades del organismo, cuando el sistema de defensa del cuerpo es llamado a combatir invasores extraños se modifica la cantidad absoluta de glóbulos blancos como las proporciones relativas de los diferentes tipos de glóbulos blancos en la circulación.

A menudo los médicos confían el recuento diferencial de glóbulos blancos como ayuda para arribar a un diagnóstico, si una persona tiene una infección bacteriana suele presentar una cantidad total de glóbulos blancos en la sangre elevada, con un incremento de la proporción de neutrófilos. La citosinas secretadas por los glóbulos blancos activos que combaten la infección bacteriana estimulan la producción de nuevos neutrófilos y monocitos, una persona con infección viral puede tener un recuento total de glóbulos blancos elevado, normal o bajo, pero a menudo tienen un aumento del porcentaje de linfocitos.

Algunos científicos trabajan en la creación de un modelo para el control de la leucopoyesis que permita desarrollar tratamientos efectivos para las enfermedades que se caracterizan por ausencia o exceso de glóbulos blancos, la leucemia constituye un grupo de enfermedades caracterizada por el crecimiento y desarrollo anormal de los glóbulos blancos. En la neutropenia (paciente con un número demasiado bajo de glóbulos blancos y no pueden combatir infecciones bacterianas y virales).

Los investigadores esperan que la comprensión de la forma en que el organismo regula el crecimiento y la división de las células les permita ya tratamientos más apropiados tanto para las leucemias como para las neutropenias.

HEMOGRAMA

	Hombres	Mujeres
Hematocrito	42 - 52%	37 - 47%
Hemoglobina (g Hb/dL *de sangre)	14 – 18	12 -16
Recuento de glóbulos rojos (células/uL)	4.5 - 6.5X10 ⁶	3.9 - 5.6X10 ⁶
Recuento de total de glóbulos blancos	4.5 - 11X10 ³	
Neutrófilos	40 - 80%	
Eosinófilos	1 - 4%	
Basófilos	0.3 - 4%	
Linfocitos	18 - 40%	
Monocitos	3-10%	
Plaquetas (por uL)	150 - 450x10 ³	
*1 decilitro (dL)= 100 ml		

En el cuadro se representa los rangos en valores normales (Datos de la Facultad de Medicina UNAM).

Hematocrito: Es el porcentaje del volumen sanguíneo total ocupado por un concentrado de eritrocitos. (Eritrocitos centrifugados).

Valor de la hemoglobina: Refleja la capacidad de los glóbulos rojos para transportar el oxígeno.

Recuento de glóbulos rojos: se hace mediante una máquina que los cuenta a medida que circulan a través de un haz de luz.

Recuento de glóbulos blancos: Incluye todos los tipos de leucocitos pero no distingue unos de otros.

Recuento diferencial de glóbulos blancos: Establece valores de las proporciones relativas de los cinco grupos de leucocitos en una gota de sangre teñida con colorantes biológicos.

Recuento plaquetario: Es un indicador de la capacidad de coagulación de la sangre.

Trombopoyetina: Es una glucoproteína que regula el crecimiento y la maduración de los megacariocitos, las células que originan a las plaquetas (trombocitos), la eritropoyetina se produce sobre todo en el hígado pero también en los riñones.

Eritropoyetina: Regula la producción de glóbulos rojos (eritrocitos) depende del control de la eritropoyetina asistida por varias citosinas. La eritropoyetina se sintetiza sobre todo en los riñones de individuos adultos, el estímulo para la síntesis de secreción de eritropoyetina es la hipoxia, o sea la disminución de concentración oxígeno en los tejidos, la hipoxia estimula la producción de un factor



de transcripción denominado factor inducible por hipoxia, que activa al gen de la eritropoyetina para aumentar la síntesis de esta proteína, al igual que otras vías endocrinas esta contribuye al mantenimiento de la homeostasis en el organismo , a través de la estimulación de glóbulos rojos la eritropoyetina envía una mayor cantidad de hemoglobina a la circulación para que transporte oxígeno. (13)

LEUCEMIA

Las leucemias son cánceres de los tejidos hematopoyéticos caracterizados por infiltración de sangre periférica, médula ósea y otros tejidos por células de una línea en particular, generalmente linfocítica y mielocítica. Las células afectadas pueden presentar un aspecto inmaduro, y en este caso el proceso se denomina agudo, o maduro, y en este caso el proceso se denomina crónico. Al principio, la distinción morfológica se correlaciona bien con el pronóstico, pero los progresos en el tratamiento de la Leucemia Aguda han sido tan grandes, sobre todo en relación con las Leucemias Crónicas, por lo que los términos agudo y crónico han perdido significación. Aunque las leucemias mucho en común presentan tantas diferencias en cuanto a los síntomas examen físico, hallazgos hematológicos, pronóstico y respuesta a los distintos tratamientos, que es obligado a considerar por separado la Leucemia Aguda, la Leucemia Mielocítica Crónica (LMC o granulocítica) y la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC).

Epidemiología

Cada año aparecen 26000 nuevos casos de leucemias con una incidencia ligeramente superior en hombres casi la mitad de los casos son agudas.

Entre las marcadas variaciones con la edad: la leucemia linfoblástica aguda comprende aproximadamente el 85% de las leucemias de la infancia, mientras que la Leucemia Mielocítica Aguda (LMA) es la forma usual de leucemia aguda en adultos.

Los progresos en el conocimiento de las causas y tratamiento de las leucemias han tenido mucha importancia y la tendrán para el tratamiento de otros tipos de cáncer. Junto con el objetivo de curar la enfermedad existe otro objetivo paralelo que es la necesidad de identificar la mínima enfermedad residual. Cantidades diminutas de leucemia residual puede representar miles, millones o billones de células malignas remanentes tras el tratamiento, más que suficiente para reproducir la enfermedad. Por ello, no puede establecerse el éxito del tratamiento con seguridad hasta que se confirma también con técnicas inmunológicas, bioquímicas o de otro tipo, que no existe enfermedad mínima residual. Los progresos en el diagnóstico tratamiento y cuidados de soporte se están produciendo paso a paso, aunque el progreso a veces es difícil de reconocer sin emplear tiempo, exámenes clínicos a gran escala y seguimientos prolongados.

LEUCEMIAS DEL TIPO AGUDO

Las leucemias agudas son cánceres de los órganos formadores de la sangre que producen insuficiencia medular e infiltración de distintos órganos y tejidos por células blásticas. Si la enfermedad no se trata la muerte sobreviene en pocas semanas o meses.

Etiología

Las causas de las leucemias agudas humanas permanece desconocida, pero muchas causas posibles que se han sugerido, las que más atención han recibido son las radiaciones ionizantes, ciertos agentes químicos y ciertos virus. La exposición a radiación por bombas anatómicas, la radioterapia o la mala protección de los radiólogos se ha asociado con un aumento de la incidencia. También se han implicado la exposición crónica al benceno, cloranfenicol y ciertos fármacos anticancerígenos como los agentes alquilantes, Los virus pueden producir algunas leucemias humanas. Datos circunstanciales permiten la observación de las leucemias animales incluyendo las de algunos primates, son de causa vírica. Se han encontrado DNA polimerasa RNA dependiente característico de ciertos virus tumorales RNA en algunas leucemias humanas. Más aún, en la actualidad se reconoce ampliamente la causa vírica de la leucemia de células T de adulto. Pacientes con síndrome de Down o con anemia de Fanconi y los gemelos idénticos de niños leucémicos presentan un aumento de la incidencia de leucemia, lo cual sugiere la influencia genética y hereditaria.

Patogenia

Una vez se ha iniciado el proceso leucémico se produce una expansión progresiva, aún que no necesariamente rápida de la población leucémica en particular, se produce un aumento de la población de células madre leucémica, es decir, células que tienen la capacidad de multiplicarse en el futuro, este suceso se asocia con un defecto de la maduración (la células de la leucemia aguda maduran muy poco más allá de la fase blástica), por lo cual no se producen células funcionales maduras capaces de combatir la infección (con una vida media limitada). Aunque sean leucémicas, las células anómalas pueden responder, al menos parcialmente, a los mecanismos de regulación normales, por ejemplo, aparece una disminución de la fracción de crecimiento con un aumento de densidad poblacional, con los tejidos normales. La presencia de células en la medula inhibe la producción de células sanguíneas normales; esto parece no solo producirse por el efecto de ocupación de espacios del infiltrado leucémico sino también por los defectos inhibitorios del mismo sobre el crecimiento de células normales como se observa con densidades poblacionales de las que no podría esperarse que interfirieran por razones físicas o mecánicas. Aún que la maduración no es típica de la leucemia aguda, algunos datos de laboratorio y algunos casos registrados en poco número indican que bajo ciertas circunstancias las células blásticas leucémicas pueden diferenciarse. En los casos en los que existe un marcador de clon leucémico agudo (con un cariotipo anormal), este marcador no puede detectarse durante la remisión, y en cambio aparece en las recaídas. Indicando que la población leucémica supone de hecho un clon separado y que persiste en elementos medulares normales que son capaces de repoblar la medula. Esto contrasta con la Leucemia Mieloide Crónica en la que el cromosoma marcador rara vez desaparece durante la remisión.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas de la leucemia aguda son producidos por insuficiencia medular (anemia, granulocitopenia y trombocitopenia por disminución de su producción), por la infiltración de la sangre otros órganos y tejidos por las células leucémicas. La gravedad de las manifestaciones es muy variable, al igual que la duración de los síntomas antes del diagnóstico; los síntomas pueden haber estado presentes desde hace menos de una semana, o durante muchos meses. Pueden producir cansancio facial, disnea, palpitaciones y otros síntomas de anemia. La fiebre con o sin infección demostrable es frecuente. Pueden existir hemorragias o hematomas por causa mínima. El dolor óseo o articular puede ser el síntoma principal, sobre todo en niños. El examen físico puede ser normal o

puede mostrar fiebre, palidez, petequias o purpuras, aumento de tamaño de los ganglios linfáticos cervicales y otros ganglios linfáticos periféricos, esplenomegalia y a veces hepatomegalia. Pueden existir puntos de infección. Aunque en los pacientes con granulocitopenia intensa, los hallazgos típicos de una infección purulenta o respuesta inflamatoria pueden estar inflamados. Otros signos de infiltración y tejidos por la leucemia, pueden ser la hipertrofia gingival, sobre todo en las variantes monocíticas de la Leucemia Mieloide Aguda. Pueden aparecer más tumorales discretas (cloromas) en distintos tejidos en la Leucemia Mieloide Aguda. El dolor sobre el esternón u otros huesos con medula ósea es frecuente. Cuando el recuento blástico circulante es muy elevado (crisis blástica) el paciente puede estar confuso con dificultades de respiración, o con ambas cosas como consecuencia de la alteración de la circulación cerebral y pulmonar. Durante el curso de la enfermedad pueden aparecer distintos signos y síntomas neurológicos.

Datos de laboratorio

Casi siempre se encuentra una anemia de distinta intensidad que generalmente es normocrónica y normocítica, el recuento reticulocitario puede ser normal, pero es inapropiadamente bajo en la relación con la anemia, indicando la disminución de la producción de hematíes. El recuento plaquetario suele ser bajo; cuando es extremadamente bajo (5.000-10.000) sobre todo si se acompaña de hemorragias generalizadas hay que considerar la posibilidad de Coagulación Intravascular Diseminada (CID), que generalmente se asocia con la variable promielocítica de la Leucemia Mieloide Aguda. Un recuento plaquetario alto levanta la sospecha de que el paciente tuviera previamente mieloproliferatorio crónico que se ha transformado en una fase leucémica aguda.

Aunque el término leucemia fue acuñado originalmente para subrayar el elevado recuento leucocitario no es infrecuente encontrar recuentos normales o bajos, se han empleado términos como leucemia subleucémica, o leucemia aleucémica, aunque el proceso de la enfermedad es básicamente el mismo. De hecho el recuento leucocitario alto podría considerarse como una fase muy avanzada de la enfermedad. El recuento diferencial en sangre periférica incluye un porcentaje variable de neutrófilos maduros, generalmente con una reducción del número absoluto. En la mayoría de los casos circulan al menos unas pocas células anormales: generalmente se trata de células blásticas con núcleos grandes, uno o más núcleos y sin inclusiones citoplasmáticas. Los datos adicionales y tinciones especiales indican si son mieloblastos o linfoblastos. En algunos casos la mayor parte de la población leucémica puede estar formada por monocitos (en la Leucemia Mieloide Aguda) o linfocitos de madurez variable. En la Leucemia Mieloide Crónica pueden verse promielocitos anormales, mientras que es poco frecuente encontrar granulocitos de diferenciación intermedia, como parte del cuadro sanguíneo; esto representa el hiato leucémico (células maduras e inmaduras pero no de forma intermedia) que se observa en el recuento diferencial de la leucemia aguda, lo que la distingue del espectro completo de maduración que se halla en la Leucemia Mieloide Crónica. Siempre que sea posible hay que distinguir los dos tipos principales de leucemias agudas ya que su tratamiento y pronóstico difieren sustancialmente.

En la tinción rutinaria de la Leucemia Linfoblástica Aguda, los linfoblastos presentan un núcleo relativamente redondo u oval que ocupa la mayoría de la célula. Generalmente solo se ve uno de los dos nucléolos, aunque esto puede variar en la tinción. Los gránulos citoplasmáticos son raros o no se encuentran; no se esperan bacilos de Auer. La tinción ácido periódica de Schiff (PAS) es positiva, mientras que el negro Sudán y la tinción de peroxidasa son negativos. Aunque los casos comunes muestran una población de células uniforme en tamaño y aspecto. Algunos pacientes presentan

poblaciones más pleomorfas, y unos pocos pacientes presentan grandes células con vacuolas citoplasmáticas en la Leucemia Linfoblástica Aguda de células B, los estudios inmunológicos pueden ser útiles así, en los casos pueden identificarse como de células T, de células B, de células pre-B, etc.

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico de los casos más habituales no es difícil y se han hecho muchos progresos en el tratamiento, el diagnóstico de las leucemias agudas es todavía desolador, por lo que no debe hacerse con prisa, en ocasiones, otros trastornos, entre los que se incluye algunos benignos, puede producir confusión, la mayoría de los pacientes puede mantenerse con medidas de soporte durante unos pocos días hasta que se resuelve cualquier duda existente. Existen dos excepciones en las que el proceso representa una urgencia médica. El paciente con Coagulación Intravascular Diseminada (CID), que complica la leucemia, y el síndrome de leucostasis en el que están comprometidas la circulación cerebral y pulmonar. En estas situaciones el diagnóstico y tratamiento correcto deben realizarse urgentemente.

Uno de los mayores problemas en el diagnóstico morfológico, es la regeneración medular tras una lesión tóxica, cuya causa puede ser muy evidente o francamente oscura. Por ejemplo, una medula recuperada normal tras una gran dosis de quimioterapia citotóxica, puede demostrar de forma transitoria una población relativamente homogénea de células blásticas inmaduras indistinguibles de la leucemia aguda. A los pocos días o semanas, algunas de las leucemias maduran, y se resuelve la confusión.

Un paciente con anemia, trombocitopenia, granulocitopenia y perfusión de células blásticas infiltradas en sangre y medula generalmente presentan poca dificultad para el diagnóstico, aunque la subclasificación pueda ser un problema. Sin embargo, cuando el paciente acude al médico por primera vez, los distintos signos y síntomas pueden sugerir una infección de vías respiratorias superiores, mononucleosis u otros síntomas víricos, trastornos de coagulación o incluso fiebre reumática, cuando ya se dispone del hemograma se puede sospechar de pancitopenia, anemia aplásica, carcinoma, fibrosis de la medula o anemias megaloblásticas (anemia perniciosa o deficiencia de ácido fólico) si el recuento leucocitario es alto, existe la posibilidad de reacción leucemoide. Sin embargo las reacciones leucemoides con predominancia de células blásticas son poco frecuentes. La anemia grave y la trombocitopenia, no son hallazgos frecuentes y pueden demostrar un proceso subyacente, por ejemplo, infección grave o carcinoma metastásico. Finalmente en la reacción leucemoide no se encuentra esplenomegalia ni otros signos de infiltración hística. Dependiendo de la morfología y el grado de maduración de las células leucémicas, puede presentarse confusión con las leucemias crónicas. Aunque esto no suele ser problema. Hay casos en los que se ve la fase aguda de una Leucemia Mieloide Crónica sin el antecedente de una fase crónica o en la que los trastornos hematológicos preexistentes pueden producir confusión.

Tratamiento

A finales de los años 40 comenzó a disponerse de fármacos que tenían efectos notables, aunque temporales sobre la leucemia aguda; se podía conseguir que un paciente al borde de la muerte, alcanzara la resolución completa de los signos, síntomas y análisis de laboratorio, sin embargo, a los pocos meses se producía la recidiva de la enfermedad. Se han hecho considerables progresos en la prevención de recidivas, de forma que hoy en día las recidivas son poco frecuentes en el tiempo común de la Leucemia Linfoblástica Aguda de la infancia.

Antes de presentar el tratamiento, es apropiado definir el concepto de remisión y comentar la aritmética de la leucemia. Se dice que existe una remisión completa cuando no puede demostrarse leucemia por las exploraciones habituales, deben desaparecer los síntomas de la enfermedad. Deben resolverse la esplenomegalia, adenopatías y otros signos de infiltración hística; reciente sanguíneo debe volver a la normalidad y la médula ósea debe presentar un aspecto normal. Cuando el paciente está en remisión completa, la calidad de vida es excelente; en este punto podrían no quedar más células leucémicas en el cuerpo (curación) o podrían quedar varios billones.

Estos billones de células pueden no reconocerse debido a que es normal que una médula sana presente un cierto número de células blásticas (0.3 al 5%) y debido a que las células blásticas no suelen ser lo suficientemente características como para distinguirse en medio de elementos medulares normales. Si la médula normal pesa 500 a 1.000 g. un millón de células pesa más o menos 1 mg, 1% de células blásticas en la médula representan a 10 billones de células por todo el cuerpo. Sin en el momento del diagnóstico existe un trillón de células, una reducción de tres dígitos en el exponente produce una remisión completa. Si el tiempo de generación es de 5 días, el doblar 10 veces aumenta la población leucémica 10 a la novena potencia y 10 a la doceava en 50 días. No debe sorprender que una remisión parcial sea muy inferior a una remisión completa en la prolongación de supervivencia, ya que la muerte celular dista mucho de ser completa. Se ha desarrollado una estrategia de tratamiento en la que el primer paso es la inducción de la remisión con una fase de seguimiento o fases para reducir la carga de células leucémicas por debajo incluso del nivel normalmente como enfermedad residual. El segundo paso se divide con frecuencia en una primera fase de consolidación de la remisión y una segunda fase de mantenimiento, aunque algunos protocolos refuerzan la fase de consolidación, mientras que otros se esfuerzan en un programa de mantenimiento intensivo. El caso es que las leucemias desarrollan resistencia a clases particulares de fármacos cancerígenos que generalmente no suele ser absoluta, sino relativas; más aún, existen santuarios en los que no se consiguen concentraciones adecuadas del fármaco de administración sistémica. Este último hallazgo ha conducido a un avance fundamental en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda, el tratamiento profiláctico del sistema nervioso central (administración intratecal de metotrexato con o sin radioterapia craneal) y la radiación de los focos ocultos de leucemia que no son bien alcanzados por los fármacos sistémicos. (14)

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que impide el funcionamiento correcto de la médula ósea, reprimiendo así el proceso hematopoyético normal.

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia maligna por una alteración citogenética que ocasiona la proliferación anormal monoclonal de células precursoras de la serie linfóide y que infiltra más de 25% de la médula ósea. Es la neoplasia maligna más frecuente en los niños y representa 25% de todos los tipos de cáncer en éstos. En México, la leucemia linfoblástica aguda ocupa el séptimo lugar en cuanto a mortalidad en niños de uno a cuatro años de edad, con una tasa de 3.2/100 000 habitantes, y en los niños de 5 a 14 años es la segunda causa de muerte, sólo después de los accidentes de tránsito de vehículo de motor, con una tasa de 2.7/ 100 000 habitantes.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), la epidemiología es similar a la descrita en la literatura y se reciben más de 220 pacientes por año con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda.

El tratamiento de las leucemias consta de cuatro períodos: inducción a la remisión, intensificación, consolidación y mantenimiento; y su duración global es de aproximadamente tres años.

La supervivencia en los niños con cáncer ha mejorado significativamente en los últimos años. Esto se ha atribuido a la organización de centros especializados con equipos multidisciplinarios y al desarrollo de programas basados en numerosos ensayos clínicos; en especial en los niños con leucemia linfoblástica aguda, se ha tenido un gran avance debido al mejor entendimiento de su fisiopatología, al desarrollo de nuevos agentes de quimioterapia y a la mejoría de los cuidados de soporte de los pacientes. (16)

Actualmente, la tasa de supervivencia para los pacientes con leucemia linfoblástica aguda sobrepasa 80%. Durante el tratamiento, la mayoría de los niños experimenta efectos adversos, no sólo físicos sino también emocionales; sobre todo porque se trata de un tratamiento crónico. Los más importantes son: dolor, falta de energía para disfrutar las actividades de la vida diaria y miedos hacia el futuro. Además de los efectos en el niño, también los padres experimentan sensaciones como depresión y ansiedad, especialmente durante los primeros meses después del diagnóstico de la enfermedad, más aún cuando acompañan a su hijo al hospital, faltando al trabajo y tratando de entender el manejo médico de su hijo en casa. (17)

CLASIFICACIÓN DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Clasificación FAB (French-American-British)

Esta clasificación está enfocada en la morfología de la célula y se determina por medio del aspirado de medula como método de diagnóstico morfológico.

La Leucemia Linfoblástica Aguda esta clasificación la divide en tres subtipos: L1, L2 y L3, esta clasificación en algunas instituciones de salud u organizaciones como la Organización Mundial de Salud está en desuso ya que los subtipos L1 y L2 no se pueden distinguir en términos de síntomas clínicos, pronóstico y anomalías genéticas.

La L1 se da más frecuente en niños con un 80 a 85% de los casos, puede estar asociada a cualquiera de los dos precursores (Linfocitos B o T), las características morfológicas de este tipo de células son: tamaño pequeño, cromatina fina, nucléolo pequeño o indistinguible, núcleo de forma irregular puede tener plicaturas o hendiduras, citoplasma escaso, vacuolas ausentes.

L2 el 70% son casos de adultos y entre el 30 y 25% solo en niños, son células grandes, cromatina fina, núcleo irregular puede tener hendiduras, nucléolo puede tener uno o más de tamaño grande o prominente, citoplasma moderadamente abundante, vacuolas ausentes.

L3 está asociado únicamente al linfocito B y es también llamado Linfoma de Burkitt, es el subtipo más raro ya que solo representa entre 1 al 5% de los casos, su morfología esta descrita como: células grandes, cromatina fina, vacuolas presentes, citoplasma abundante, núcleo oval o redondo de tamaño regular.

DIAGNÓSTICO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Cuadro Clínico:

Síndrome anémico. Se presenta fatiga con frecuencia, palidez, disnea.

Síndrome purpúrico y hemorrágico. Hematomas, hemorragias difíciles de controlar o muy continuas.

Síndrome infiltrativo. Se caracteriza por el aumento anormal de cualquier tejido, aunque lo frecuente es adenomegalias, hepatomegalias, esplenomegalias y/o visceromegalías.

Síndrome consuntivo. Se caracteriza por la pérdida de peso patológica, caracterizada por ser involuntaria y siempre se acompaña de diarreas, fiebre, astenia.

Síndrome febril. Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$

Exámenes de Laboratorio

Biometría Hemática Completa, que incluya la lectura morfológica de las células

Química Sanguínea

Pruebas de función hepática

Examen General de Orina

Inmunofenotipo

La inmunofenotificación es una técnica utilizada para estudiar la proteína expresada por las células en la superficie de su membrana a través de anticuerpos específicos dirigidos a la misma. Las células marcadas se procesan en un citómetro de flujo, basado en un láser capaz de analizar miles de células por segundo. El procedimiento se puede realizar en las células de la médula ósea o el líquido cefalorraquídeo.

El inmunofenotipo permite establecer con certeza si se trata de una leucemia aguda, incluso si es de origen T o B. De acuerdo a las clasificaciones de la OMS, aproximadamente el 70% de los pacientes están diagnosticados con una LLA-B, el 25% diagnosticados con LLA de precursores T y 5% o menos presentan el Linfoma de Burkitt (células maduras B).

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y EL USO DEL METOTREXATO

La combinación de varios fármacos antineoplásicos como tratamiento estándar a pesar de los avances en el tratamiento de la LLA en niños, donde se obtienen porcentajes del 90% de remisión y sobrevida global, la terapia actual del adulto no logra mejorar los porcentajes de sobrevida global.

El objetivo del tratamiento de inducción a la remisión es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales, restaurar la hematopoyesis normal y alcanzar un estado fisiológico normal.

Los fármacos que se incluyen en los esquemas de inducción a la remisión son: Glucocorticoides, antineoplásicos, antibióticos antineoplásicos, enzimas hematológicas antineoplásicas.

El tratamiento de la leucemia linfoblástica que afectan a las precursoras de las células B y T consiste en tres fases:

A. Inducción de la remisión.

En esta fase se pretende destruir la mayor parte de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal. Se prescriben medicamentos sin efectos mayores a la síntesis de ADN, como vincristina, prednisona y L-asparginasa, sobre todo en niños, o antracíclicos como la daunorrubicina o mitoxantrona para adultos, éstos no producen daño a la médula ósea normal y actúan pronto; sin embargo, no son útiles para el tratamiento a largo plazo. Con tratamiento adecuado y cuidado de soporte efectivo, el grado de remisión actual es de 70 a 90%.

Los programas de inducción cada vez son más agresivos, lo que aumenta la frecuencia de las remisiones y mejora la supervivencia de los pacientes. Si los glucocorticoides no se prescriben sino hasta el segundo mes de la inducción, disminuye la supervivencia libre de enfermedad; la resistencia a los glucocorticoides se vincula con resistencia a otros antineoplásicos.

La administración de dexametasona durante la inducción y el mantenimiento tiene mejores resultados de supervivencia que quienes reciben prednisona.

Si en esta fase se administran dexametasona o metilprednisolona en cursos cortos de cuatro días, se logra inducir la indiferenciación de blastos mieloides y la aparición de progenitores hematopoyéticos, con acortamiento de la leucopenia inducida por la quimioterapia.

B. Tratamiento de consolidación o postremisión.

Con la recuperación de la hematopoyesis se inicia el tratamiento de consolidación, que debe iniciarse pronto, después de la fase previa.

En esta fase el objetivo es destruir las células residuales que han superado la etapa previa; se pueden emplear medicamentos que afectan la síntesis de ADN y que pueden destruir las células en reposo o fuera del ciclo G0 del ciclo celular. Aquí se administran altas dosis de metotrexato, con o sin 6-mercaptopurina, L-asparginasa y citarabina, o bien combinación de dexametasona, vincristina, L-asparginasa, doxorubicina y tioguanina, con o sin ciclofosfamida.

C. Tratamiento de mantenimiento.

Conocido como mantenimiento o continuación de la remisión, tiene como objetivo destruir las últimas células residuales leucémicas. Por razones aún no entendidas debe darse tratamiento a largo plazo; quizá por la necesidad de eliminar las células leucémicas o la enfermedad mínima residuales, o detener su crecimiento hasta que suceda su apoptosis celular. Con la administración de medicamentos que intervienen en la síntesis de ADN, como mercaptopurina y metotrexato, se genera la mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos o tres años.

MANIFESTACIONES ORALES EN PACIENTES CON LEUCEMIA

El signo más frecuente de leucemia, observado en la región examinada habitualmente por el dentista, es la presentación de linfadenopatías cervicales, producidas por la infiltración de células leucémicas en los ganglios linfáticos. Los signos y síntomas intraorales de la leucemia están en relación con la gravedad el déficit de leucocitos, hematíes y plaquetas normales maduras, otros signos orales

pueden ser producidos por infiltración de células leucémicas en los tejidos orales y por los efectos secundarios de los fármacos quimioterápicos empleados en el tratamiento de la enfermedad.

La leucemia puede producir un descenso muy importante en un número de hematíes normales en sangre periférica. Los signos y síntomas advertidos en estos pacientes son los mismos que los de cualquier paciente anémico, incluida disnea palpitations cardiacas y mareos. La mucosa oral muestra palidez generalizada.

La sustitución de los elementos medulares normales por células leucémicas produce también trombocitopenia. Cuando el recuento plaquetaria desciende por debajo de los 25,000 mm³ pueden presentarse hemorragias espontaneas que suelen ser en forma de petequias y equimosis de la mucosa oral, así como del sangrado gingival. El grado de este depende de una combinación de factores que incluyen la gravedad del déficit plaquetario y la cantidad de irritantes locales que producen la inflamación gingival. El sangrado oral puede producirse también como consecuencia de coagulación intravascular diseminada (CID). Esta coagulación patológica generalizada de la sangre de los vasos produce hipofobrogenemia que provoca hemorragias graves.

La causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia son las infecciones. Este aumento de la susceptibilidad es consecuencia de una disminución del número normal de leucocitos a partir del proceso de la enfermedad del mismo o los efectos de los agentes quimioterápicos empleados en el tratamiento de la enfermedad. En pacientes neutropénicos leucémicos, las infecciones orales habituales pueden conducir a una septicemia y muerte. Un adecuado tratamiento para estas infecciones puede marcar la diferencia entre la muerte de pacientes por infección generalizada o la remisión inducida por quimioterapia.

En pacientes con leucemia puede ser difícil establecer un diagnóstico de absceso periodontal o infección pericoronaria. Los signos normales de infección son ocultados por la gran disminución de leucocitos normalmente funcionales. Muchas veces falta el grado normal de inflamación y enrojecimiento, lo que conduce a los clínicos sin experiencia en el examen de los tejidos orales de los pacientes con neutropenia a pasar por alto las infecciones potencialmente fatales.

El dentista debe valorar detenidamente cualquier síntoma clínico de la cavidad oral, recordando que una infección bacteriana o micótica grave puede presentarse con signos clínicos mínimos. También es vital, para el dentista recordar que las infecciones orales de pacientes leucémicos hospitalizados, muchas veces son causadas por bacterias no habituales de la cavidad oral. Varios investigadores han demostrado que la flora oral de los pacientes leucémicos hospitalizados presentan un gran número de bacilos entéricos gramnegativos aerobios. Microorganismos que se citan con repetición como causa de infección en pacientes leucémicos son: Pseudomonas, Klebsiella, Proteus, Enterobacter y Escherichia Coli. Estos microorganismos rara vez causan infección en individuos normales pero provocan infección con frecuencia en pacientes inmunodeprimidos hospitalizados.

En los pacientes con leucemia, las úlceras de la mucosa oral son un dato frecuente, estas lesiones pueden ser resultado de una infección bacteriana debido a la intensa leucopenia o una atrofia de mucosa producida por efecto directo de los agentes quimioterápicos sobre las células epiteliales. Traumatismos pequeños por una prótesis dental o los dientes pueden producir grandes úlceras sobreinfectadas que progresan a celulitis facial o, en ocasiones a lesiones de tipo cancrum oris,

producida por una grave destrucción hística. En otros casos, las úlceras orales pueden producir septicemia.

Estudios frecuentes demostraron que la causa más frecuente de ulceración oral en pacientes sometidos a quimioterapia por leucemia presenta infección recurrente por herpes simple. La reactivación de un herpes simple latente en pacientes normales produce un herpes labial recurrente y pequeños racimos de lesiones, pero en los pacientes inmunodeprimidos produce úlceras de crecimiento lento, como consecuencia de la falta de una función linfocítica normal. Las lesiones muchas veces se presentan como úlceras en forma de cráter con borde blanco sobre elevado. Las lesiones pueden presentarse en cualquier parte de los labios y de la mucosa intraoral y continúan creciendo hasta que se instaura un tratamiento y el recuento leucocitario comienza a retornar a niveles normales.

La candidiasis se ve casi de forma universal en pacientes leucémicos hospitalizados sometidos a quimioterapia, pero es importante recordar que en este grupo de pacientes son frecuentes las infecciones por microorganismos no habituales. Se han registrado varios casos de ulceración de la mucosa por bacilos entéricos gramnegativos como: *Pseudomonas* y *Klebsiella*. La infección por *Pseudomonas* de la mucosa oral se presenta como una lesión sobre elevada, seca, no purulenta, indolora y con unos límites afilados con la mucosa de alrededor. Debido a la frecuencia de infecciones raras, hay que cultivar estas úlceras para asesorarse de que el paciente se trate con el antibiótico correcto. El tratamiento habitual con penicilina muchas veces es inadecuado.

Pueden presentarse infecciones micóticas con *Aspergillus* o *Phycomyces*. Cuando se sospecha de la presencia de estas lesiones hay que realizar una biopsia, además del cultivo.

Los signos orales pueden ser consecuencia de la presencia de infiltrados leucémicos. Esto suele registrarse la mayoría de las veces como infiltrados gingivales en pacientes con leucemia mielomonoblástica aguda o leucemia promielocítica aguda. También se ha encontrado infiltrados leucémicos que afectan al paladar, hueso alveolar, pulpa dental y los pares craneales trigémino y facial. (19) (14)

Las alteraciones del trigémino y facial en pacientes leucémicos pueden ser producidas por la vincristina un quimioterápico muy usado.

Tratamiento dental de pacientes con leucemia

El tratamiento es un aspecto difícil del cuidado dental. Los sangrados gingivales intensos resultantes de trombocitopenia se tratan muchas veces con éxito con tratamiento localizado. El uso de esponja de gelatina reabsorbible con trombina tópica o colocación de colágeno microfibrilar suele ser suficiente. Algunos autores han registrado el éxito en el tratamiento, si estas medida no consiguen frenar el sangrado, son necesarias las transfusiones de plaquetas. Sin embargo es importante para el dentista intentar la hemostasia.

El tratamiento de la úlceras orales en pacientes leucémicos debe ir dirigido a prevenir la localización de infecciones locales y bacterianas, promoviendo las curaciones de las lesiones y disminuyendo el dolor. (20)

Una ulcera oral es una fuente de septicemia en pacientes con leucemia., por ello hay que cultivar muestras de úlceras para determinar cuál es el microorganismo predominante. En estos casos hay que emplear medicación tópica antibacteriana y antifúngica. Los lavados con clorhexidina son un método valiosos para reducir las bacterias y hongos orales. Para tratar las infecciones por herpes simple intraoral y labial debe usarse Aciclovir. La solución de povidona yodada es un medicamento tópico que puede aplicarse directamente en las lesiones. Algunos profesionistas han registrado éxito empleando compresas de clortetraciclina sobre las úlceras. Sin embargo, el uso de antibióticos tópicos presenta un peligro de aumentar la incidencia por candida y producir reacciones alérgicas. Las úlceras graves que muestran signos clínicos de infección, deben tratarse con una combinación de antibióticos tópicos y sistémicos. Suele ser necesaria la administración de múltiples antibióticos para cubrir los microorganismos que se encuentran a menudo en el grupo de pacientes leucémicos. La candidiasis puede tratarse con nistatina tópica o tabletas de clotrimazol. En casos graves de lesiones infiltrantes de candidiasis o cuando las lesiones orales se asocian con lesiones hemorrágicas se recomienda el uso de anfotericina B sistémica.

Todos los pacientes leucémicos deben someterse a un examen dental para eliminar las fuentes de infección antes de comenzar la quimioterapia. Esto debe hacerse con una adecuada cobertura antibiótica, preparación de la zona quirúrgica con solución de povidona yodada y si es necesario plaquetas preoperatorias. Cuando se realiza un tratamiento dental antes de la quimioterapia la tasa de septicemia se reduce mucho. (21)

MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS

Los medicamentos citostáticos son sustancias citotóxicas que se utilizan específicamente para causar un daño celular, que no es selectivo para las células tumorales, sino que afecta a todas las células del organismo, resultando efectos tóxicos adversos.

Una sustancia citostática se puede definir como aquella sustancia capaz de inhibir o impedir la evolución de la neoplasia, restringiendo la maduración y proliferación de células malignas, actuando sobre fases específicas del ciclo celular y por ello son activas frente a células que se encuentran en proceso de división.

Dentro del proceso de utilización de agentes citostáticos, Ciclofosfamida, fluorouracilo y Metotrexato constituyen el 81 % de los agentes antineoplásicos.

Metotrexato

El metotrexato es un antimetabolito que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima Dihidrofolato Reductasa (DFR) enzima responsable clave en el metabolismo del ácido fólico que regula la cantidad de folato intracelular disponible para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

Los Dihidrofolatos (Ácido Dihidrofólico), es un derivado del Ácido Fólico que al reducirse por la enzima DFR a Tetrahidrofolatos para que puedan ser utilizados como creadores de grupos de un carbono, en la síntesis de nucleótidos purínicos y timidínicos. Así pues el metotrexato interfiere con la síntesis de DNA, la reparación y replicación celular.

Así pues el metotrexato interfiere con la síntesis de DNA, la reparación y replicación celular. Los tejidos de proliferación intensa, como los cánceres, médula ósea, tejidos fetales, mucosa intestinal y bucal y células de vejiga urinaria, son en general más sensibles a este efecto del metotrexato. Cuando la proliferación celular en tejidos malignos es mayor que en la mayoría de los tejidos normales, el metotrexato puede impedir la proliferación maligna sin daño irreversible de los tejidos normales. Entre otros efectos adversos son la mielosupresión, con afección a todas las series celulares, insuficiencia renal por daño en los túbulos renales, mucositis fundamentalmente del tracto gastrointestinal y alteraciones neurológicas. Se ha demostrado que el uso de este fármaco afecta potencialmente al sistema nervioso, por consecuente efectos adversos en los pares craneales y que es de interés para el odontólogo principalmente cuando se trata de los pares, Trigémino (III) y Facial (VII), Glossofaríngeo (IX) que pueden ir desde la pérdida sensorial, una parálisis facial, pérdida fisiológica de algunas glándulas entre otras.

En pacientes pediátricos leucémicos la absorción oral de metotrexato también parece ser dependiente de la dosis y se ha informado gran variabilidad. Se ha reportado una diferencia de 20 veces entre los niveles pico superior e inferior, también se ha observado variabilidad interindividual en el tiempo de concentración máxima y fracción de dosis absorbida. Se ha reportado que la absorción de dosis mayores a 40 mg/m² es significativamente menor que la de dosis menores.

Después de su administración intravenosa, el volumen inicial de distribución es aproximadamente de 0.18 L/Kg (18% del peso corporal), y la distribución del volumen de equilibrio dinámico es de aproximadamente 0.4 a 0.8 L/kg (40 a 80% del peso corporal). El metotrexato compete con folatos reducidos por el transporte activo a través de las membranas celulares, en un proceso de transporte activo mediado por un solo portador. En concentraciones plasmáticas mayores a 100 micromolar (100 µM), la difusión pasiva es la vía principal por la que se alcanzan concentraciones intracelulares efectivas. En el plasma, el metotrexato está unido a proteínas en aproximadamente 50%. El metotrexato no cruza la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas cuando se administra por vías oral o parenteral. Pueden lograrse altas concentraciones del medicamento en el líquido cefalorraquídeo mediante su administración intratecal

En pacientes pediátricos que reciben metotrexato para leucemia linfocítica aguda (6.3 a 30 mg/m² o 3.75 a 26.2 mg/m²) la vida media terminal reportada es de 0.7 a 5.8 horas o de 0.9 a 2.3 horas, respectivamente. (22)

MUCOSA ORAL Y SUS EFECTOS PATOLÓGICOS PROVOCADOS POR EL USO DEL METOTREXATO

Mucosa Oral

La cavidad oral está tapizada por una membrana mucosa húmeda que forma la barrera estructural entre los tejidos orales y el medio externo denominada mucosa oral.

Esta humedad es aportada por la secreción de saliva por las glándulas salivales, la cual es necesaria para evitar la aparición de procesos regresivos.

La mucosa oral está integrada por dos capas de tejido estructural y embriológicamente diferentes:

1. Tejido epitelial, de origen ectodérmico.
2. Tejido conectivo, de origen mesenquimatoso (también llamado estroma, lámina propia o corion).

Histología de la Mucosa

Epitelio de la Mucosa

Las células epiteliales están unidas entre sí para formar una barrera funcional de protección entre el medio bucal y el tejido conectivo subyacente.

El epitelio de la mucosa oral está constituido fundamentalmente por dos estructuras celulares:

A) Estructura intrínseca o propia del epitelio

Está formada por los queratinocitos en mayor o en menor grado, los cuales constituyen alrededor del 90% de la estructura celular total del epitelio de la mucosa oral. La población epitelial queratinocítica que reviste la mucosa oral se renueva constantemente. Este mecanismo de autorenovación, está controlado por un equilibrio de mitosis de las células de la capa basal y la descamación de células de la capa más superficial, en un ciclo que dura aproximadamente 14 días. Al igual que la piel, el epitelio de la mucosa está organizado en unidades proliferativas.

Los queratinocitos se pueden disponer en el epitelio formando cuatro capas o estratos:

- Basal
- Espinoso
- Granuloso
- Córneo

Respecto a su morfología, en la superficie celular de los queratinocitos existen 5 patrones relacionados con el grado de diferenciación de los mismos:

- Patrón celular tipo I: Se caracteriza por la presencia de microvellosidades como marcador de diferenciación superficial.
- Patrón celular tipo II: Se caracteriza por la presencia de micróplicas. Las micróplicas son crestas superficiales por pliegues de membrana de longitud variable y de curso básicamente rectilíneo.
- Patrón celular tipo III: Se caracteriza por presentar micróplicas curvas, de idéntico carácter a las del tipo II, si bien morfológicamente ofrece un patrón curvilíneo en los extremos terminales.
- Patrón celular IV; Denominado también patrón reticular, se caracteriza por presentar, micróplicas circulares, ramificadas y confluentes.
- Patrón celular V: Se caracteriza por presentar un patrón poroso en su superficie, relacionado con la existencia de oquedades claramente definidas y delimitadas por una moderada sobreelevación marginal.

B) Estructura extrínseca

Esta población es de origen ajeno al epitelio, está formado por células permanentes y células transitorias:

- Población extrínseca permanente: Representa el 9% de la población celular del epitelio y está constituida por tres tipos de células:

1. Melanocitos: Cada melanocito posee gránulos maduros que reciben el nombre de melanosomas, los cuales son transferidos a los queratinocitos, haciendo posible la pigmentación homogénea del epitelio. Cada melanocito tiene queratinocitos asociados a los que suministra melanina, por lo que a este conjunto de células se le conoce como unidad epitelial de la melanina.
2. Células de Merkel: Son células sensoriales para la percepción de la presión.
3. Células de Langerhans: Estas células son las presentadoras de los antígenos a los linfocitos T, de manera que son las iniciadoras de la respuesta inmunológica rápida.

- Población extrínseca transitoria: Esta población representa alrededor del 1% de las células del epitelio y está constituida por granulocitos, linfocitos y monocitos sanguíneos que pueden infiltrarse ocasionalmente en el epitelio bucal.

Membrana basal de mucosa oral

La separación entre el epitelio y el corion se establece mediante la membrana basal. La membrana basal posee dos regiones: la lámina basal, sintetizada por las células del epitelio y la lámina reticular, sintetizada por las células del conectivo.

- Lámina basal: Constituida por una lámina densa y una lámina lúcida.

- Lámina reticular: Constituida por fibras inmensas de una matriz de glucosaminoglucanos. Sus fibras son:

- 1) Fibras de anclaje
- 2) Fibras reticulares

La membrana basal posee varias funciones, como el ser una estructura de fijación entre el epitelio y conectivo, un filtro físico y químico, por restringir el paso de cargas negativas.

Otro de sus papeles, es servir de guía para la migración celular en el proceso de reepitelización de heridas y como barrera de defensa.

Lámina propia o Corion de la mucosa

Es una lámina de tejido conectivo de espesor variable que confiere sostén y nutrición al epitelio.

Esta función esta reforzada por la presencia de papilas que llevan vasos y nervios al epitelio y que varían de longitud y anchura de acuerdo a la zona. El tejido conectivo puede ser laxo, denso o semidenso según la región, al igual que la distribución de células, fibras y sustancia fundamental de acuerdo a la región de la cavidad oral.

Entre las células que podemos encontrar en esta capa están los fibroblastos, macrófagos, linfocitos, células cebadas y células plasmáticas. Existe una relación entre el fibroblasto y el queratinocito de la población epitelial subyacente. La secreción de interleucina 1 del queratinocito activado promueve la proliferación y actividad del fibroblasto, encargado de la secreción de prostaglandinas que estimulan la proliferación y diferenciación de los queratinocitos.

Respecto a la matriz extracelular, la lámina propia es especialmente abundante tres tipos de fibras:

- Las fibras de colágenas resisten las fuerzas de tracción y evitan deformaciones de la mucosa.
- Las fibras elásticas devuelven al tejido la normalidad después de la tensión.
- Las fibras reticulares refuerzan las paredes de los vasos sanguíneos.

En algunas zonas la lámina propia se adhiere directamente al periostio. En otras zonas recubre la submucosa, en la lámina propia de la mucosa bucal. A nivel de la lámina propia de la mucosa bucal existe una inervación con terminaciones nerviosas sensoriales que recogen información sobre la percepción del dolor, la temperatura, el tacto y la presión.

Submucosa

Está formada por tejido conectivo laxo, destinado a unir la mucosa a los sitios adyacentes. Puede existir o no como una capa bien definida, existiendo submucosa en zonas donde se requiere movimiento y que están expuestas a choque masticatorio. Su espesor es variable y en ella se encuentran glándulas salivales, vasos, nervios y tejido adiposo.

Clasificación Histológica

- A.- Epitelio plano estratificado ortoqueratinizado.
- B.- Epitelio plano estratificado paraqueratinizado.
- C.- Epitelio plano estratificado no queratinizado.

Clasificación Topográfica

La estructura morfológica de la mucosa oral varía por la adaptación funcional en las diferentes regiones de la cavidad oral. Tomando esto en cuenta, se puede dividir la mucosa oral en tres tipos principales:

- A.- Mucosa de Revestimiento: Cumple la función de protección. Localizada en mejillas, labios, cara inferior del labio, paladar blando, cara ventral de la lengua y piso de boca.
- B.- Mucosa Masticatoria: Este tipo de mucosa está sometida a fuerzas intensas de fricción y presión originadas en el impacto masticatorio. Suele estar fijada en hueso: encía y paladar duro.
- C.- Mucosa Especializada: Recibe este nombre porque aloja botones gustativos intraepiteliales, que se localizan en el epitelio de la cara dorsal de la lengua. (23)

MUCOSITIS ORAL (EFECTO DEL USO DEL METOTREXATO)

Se refiere al proceso inflamatorio agudo de la mucosa oral producida por la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos como la quimioterapia y radioterapia. Por lo general, se manifiesta como eritema o ulceraciones. Podría exacerbarse mediante factores locales.

La rápida proliferación de las células epiteliales de la mucosa hace que la orofaringe sea particularmente vulnerable al tratamiento con metotrexato.

En la fisiopatología de la mucositis intervienen múltiples factores. El proceso comienza con el daño al tejido conectivo y a los vasos sanguíneos que se encuentran en la submucosa. A esto le sigue la liberación de citocinas proinflamatorias y especies reactivas del oxígeno que exacerban el daño vascular y convierten el proceso en un círculo que conduce a la destrucción del tejido por activación de las caspasas. La colonización bacteriana de las úlceras aumenta el daño tisular por la inflamación que se genera para controlar la infección.

Grados de Mucositis según la clasificación de la OMS

Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Normalidad	Eritema generalizado, mucosa enrojecida, ausencia de dolor, voz normal	Eritema, úlceras poco extensas, ligero dolor, puede ingerir alimentos sólidos	Úlceras extensas, encías edematosas, saliva espesa, solo tolera líquidos, presencia de dolor, dificultad para hablar.	Úlceras extensas y profundas, encías sangrantes, infecciones, no hay saliva, imposibilidad de deglutir, dolor extenso y severo.

Amplificación de señales durante la mucositis. La quimioterapia y radioterapia activan al factor de transcripción nuclear κB (NF- κB) en células epiteliales, endoteliales, mesenquimáticas y macrófagos, aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleuquina 1 β (IL-1 β).

La mucositis oral en los pacientes con cáncer, es una complicación que en ocasiones hace necesario prolongar, reducir o detener la administración de la quimioterapia, disminuye la calidad de vida de los pacientes o prolonga el tiempo de hospitalización. Consideran que la mucositis se desarrolla y resuelve en cuatro fases: una fase inicial inflamatoria vascular, una fase epitelial o eritematosa, una fase ulcerativa o bacteriológica y una fase curativa. La fase inflamatoria vascular caracteriza da por la liberación de citocinas proinflamatorias no se evidencia clínicamente; la forma eritematosa aparece frecuentemente entre el quinto y séptimo día después de la exposición, sin embargo, se ha evidenciado que puede aparecer al tercer día. La progresión a mucositis ulcerativa generalmente ocurre dentro de los siete días después de iniciada la terapia, y continúa entre 1 y 2 semanas antes de su regresión. Los sitios susceptibles de ubicación de estas lesiones corresponden a zonas no queratinizadas. (24) (25)

La mucositis suele aparecer 7 o 10 días después de comenzar el tratamiento del cáncer en dosis altas. Esta enfermedad es de resolución espontánea sino se complica por una infección suele sanar en 2 o 4 semanas después del cese de la quimioterapia citotóxica.

Mucositis en Oncología

En oncología, el término mucositis engloba todas las alteraciones que se producen sobre las mucosas corporales desde la orolabial hasta la anogenital, como consecuencia del tratamiento quimioterapia.

Etiopatogenia

Las mucosas pueden lesionarse mediante dos mecanismos diferentes:

- Toxicidad directa: disminuye la renovación de la línea basal epitelial debido a la quimioterapia entre la segunda y la tercera semana pos tratamiento.
- Toxicidad indirecta: debido al efecto tóxico de los agentes quimioterápicos sobre la médula ósea la primera o la segunda semana pos tratamiento. La recuperación de la mucosa suele ser paralela a la de los neutrófilos.

En su clínica es un fenómeno auto limitado que suele darse entre el tercer o quinto día después de iniciarse la terapia citotóxica, para resolverse completamente entre los diez y los catorce días del ciclo.

- Complicaciones: supone la atrofia del epitelio más el eritema más el edema y suele cursar con la siguiente clínica:

1. Sensación de sequedad de boca y de quemazón.
2. Odinofagia, que puede dificultar la ingesta de sólidos y, en determinadas ocasiones, de líquidos.
3. Sensación de lengua algodonosa.
4. Lesiones que evolucionan desde el eritema hasta vesículas o úlceras hemorrágicas.
5. Infecciones: fúngicas 70% (Cándida), víricas (VHS), o bacterianas (Anaerobios, cocos grampositivos: Streptococo Viridans y Enterococci, Gramnegativos: Pseudomonas aeruginosa, Neisseria y Escherichia coli).
6. Alto riesgo de infección sistémica, Neutropenia <1.000 .

Para el diagnóstico los síntomas son los siguientes: sensación de quemazón con o sin odinofagia y con o sin disfagia.

En la exploración de la cavidad oral puede aparecer desde un simple enrojecimiento de la mucosa prácticamente asintomático hasta úlceras intensamente dolorosas, hay que sospechar candidiasis si aparecen placas blanquecinas.

Tratamiento de la mucositis

Los profesionales de la salud deben emplear medidas profilácticas y opciones de tratamiento con los pacientes en un entorno clínico adecuado. Las siguientes recomendaciones específicas para disminuir la mucositis oral:

- Dieta; ha de ser rica en proteínas, llevar a cabo una abundante ingesta hídrica de entre 2 o 3 litros por día, evitar el alcohol, el tabaco y los alimentos calientes, ácidos, picantes, salados, ásperos o secos y ricos en azúcar, Es vital asegurar el aporte nutricional, siendo necesario, en caso de mucositis grave, la colocación de una sonda nasogástrica para nutrición enteral o comenzar con nutrición parenteral, si no es posible realizar lo anteriormente expuesto se perderá de entre el 5 y el 10% del peso o puede haber aparición de episodios recurrentes de deshidratación.

- Higiene oral: la limpieza de la mucosa oral tiene que ser no traumática con cepillos blandos, se precisa lubricación mediante enjuagues con solución salina más/menos bicarbonato (250 ml agua, media cucharilla de sal y una cucharilla de bicarbonato) cada cuatro horas y después de las comidas. Las prótesis dentales necesitan ser limpiadas con enjuagues antisépticos que se recambien diariamente y, en caso de mucositis grave con neutropenia, deben ser retiradas.
- Enjuagues: se clasifican en los siguientes tipos:

1. Enjuagues suaves: se emplean solución salina al 0,9%, solución de bicarbonato de sodio o solución salina/solución de bicarbonato de sodio al 0,9%. Mejoran la lubricación oral y estimulan las glándulas salivales para que aumenten el flujo de saliva.

2. Fármacos que revisten la mucosa: Gelclair, maltodextrina, polivinilpirolidona y hialuronato sódico crean una película que cubre la superficie de la mucosa y la protege de los efectos de la comida, de los líquidos y de la saliva. Reduce las molestias orales durante tres horas.

3. Anestésicos tópicos: en caso de dolor que no cede con analgésicos puede administrarse tópicamente lidocaína viscosa al 2% con precaución en las comidas. Si las lesiones son difusas, se recomienda su empleo en enjuagues, mientras que si son localizadas, puede administrarse tópicamente. Su efecto dura poco y su aplicación debe repetirse con frecuencia. Después del enjuague es posible tragarlo.

Una vez que se presenta mucositis, su gravedad y el estado hematológico del paciente determinan el tratamiento oral. Es fundamental tener una higiene oral meticulosa y aliviar los síntomas. Entre las pautas establecidas para el cuidado oral, se incluyen la evaluación oral dos veces al día de los pacientes hospitalizados y el cuidado oral continuo, cuya frecuencia debe aumentar según aumenta la gravedad de la mucositis.

Los protocolos de higiene oral comprenden, por lo general, la limpieza no traumática de la mucosa oral, el mantenimiento de la lubricación de los labios y los tejidos orales y el alivio del dolor y la inflamación.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides que afectan la adhesión de plaquetas y dañan la mucosa gástrica están contraindicados, en especial, en presencia de trombocitopenia. (26)

ALBOTHYL (POLICRESULENO)

El policresuleno es un policondensado formado por cadenas de longitud variable de ácidos m-cresolsufónicos unidas entre sí por puentes de metilos.

Propiedades Farmacológicas

Es un astringente, capaz de controlar los procesos infecciosos.

La acción farmacológica del policresuleno se debe a tres mecanismos que se hallan interrelacionados:

- Acción antimicrobiana sobre bacterias, hongos y protozoarios.



- Desnaturalización selectiva del tejido necrótico y del epitelio cilíndrico.
- Acción hemostática por coagulación e intensa vasoconstricción.

Actúa selectivamente sobre el tejido desvitalizado o alterado patológicamente, produciendo su coagulación y eliminación sucesiva. No afecta al epitelio escamoso sano. Inmediatamente se pone en contacto con los gérmenes, destruye la flora mixta patógena. El policresuleno posee un amplio espectro antimicrobiano que incluye bacterias grampositivas y gramnegativas.

Desaparece rápidamente la sintomatología subjetiva. Favorece la reepitelización en la zona tratada al provocar una hiperemia reactiva, estimulando la granulación del tejido cicatricial. Es completamente atóxico y no produce hipersensibilidad ni resistencia.

Indicaciones

Como tratamiento local en inflamaciones, lesiones ampollares de la mucosa oral y gingival, como hemostático local de hemorragias capilares y aceleración del desprendimiento de tejido necrosado, después del tratamiento de quimioterapia.

Contraindicaciones

Como contraindicación solo si se tiene alguna hipersensibilidad (alergia) algún componente de la fórmula.

Reacciones Adversas

Puede provocar mínimamente o en raras ocasiones, prurito en la lesión donde se administró y resequedad sobre la mucosa.

Interacciones medicamentosas

Se desconocen hasta la fecha, no se han reportados casos de interacciones con otros medicamentos.

Dosis y vía de administración

Piel y mucosas: Usar un hisopo embebido en la solución y ejercer presión por uno a dos minutos sobre el sitio de la lesión.

Dos veces al día una por la mañana y otra por la noche.

Presentación

Albothyl (solución)

Frasco 12 ml

Policresuleno 407.5 mg/ml (27)

SOLUCIÓN PHILADELPHIA

La solución Philadelphia es utilizada en odontopediatría y se considera como una de las numerosas fórmulas como enjuagues orales.

Estos enjuagues son recetados para problemas de mucositis ocasionada por quimio o radioterapia, aftas, dolor bucal, también para la faringitis, aftas y herpes labial. Entre otras. La lógica de estas soluciones es la de combinar diferentes ingredientes con diferentes mecanismos de acción para tratar las diferentes condiciones orales.



No existe una formulación estándar de estos enjuagues y pueden surgir algunos problemas cuando los pacientes reciben un producto diferente del que el médico ha tenido como intención. También hay un alto potencial para que se den reacciones alérgicas a los componentes.

Aunque no hay evidencia de que estos enjuagues son efectivos, siguen siendo recetados.

Existen varias formulaciones que contienen al menos tres ingredientes, y estas pueden contener una combinación de antibióticos, antihistamínicos, antifúngicos, esteroides, anestésicos locales o un antiácido.

- El antibiótico generalmente se utiliza para reducir la flora bacteriana alrededor de las lesiones.
- El antihistamínico es utilizado para obtener un efecto de anestesia local.
- El antifúngico es utilizado para detener cualquier crecimiento de hongos.
- Los esteroides son utilizados para reducir la inflamación.
- Un anestésico local o el antiácido, son utilizados para mejorar el recubrimiento de los ingredientes en la boca.

Estos enjuagues son utilizados cada cuatro o seis horas, con la instrucción de mantenerlos en la boca al menos de 1 a 2 minutos.

Existe falta de estudios controlados para la evaluación de la eficacia de estos enjuagues. Solo existe un estudio que compara la eficacia utilizando difenidramina, lidocaina viscosa y Melox con clorhexidina y solución salina en donde al final del estudio no se encontró diferencias entre ellos.

La Solución Philadelphia en odontopediatría generalmente contiene (difenhidramina, hidróxido de aluminio y magnesio). Es decir, melox y benadryl, en una combinación 50-50. Se da la instrucción de realizar colutorios o toques 10 a 15 minutos antes de los alimentos.

Su acción, básicamente, es como suavizante y/o calmante del dolor, irritación oral, etc. Permite al paciente poder ingerir sus alimentos sin molestias.

Los efectos secundarios incluyen problemas con el sabor, sensación de quemazón, sequedad, estreñimiento, diarrea y náuseas.

Este enjuague solo es recomendado a niños que ya saben escupir, está contraindicado en aquellos que no saben escupir y corre el riesgo de tragárselo. (28)

GLUCONATO CLORHEXIDINA

La clorhexidina es una sustancia antiséptica de acción bactericida y fungicida. Pertenece al grupo de las biguanidas.

Mecanismo de acción

La clorhexidina desestabiliza y penetra las membranas de las células bacterianas. La clorhexidina precipita el citoplasma e interfiere con la función de la membrana, inhibiendo la utilización de oxígeno, lo que ocasiona una disminución de los niveles de ATP y la muerte celular. En las bacterias



gramnegativas, la clorhexidina afecta la membrana exterior permitiendo la liberación de las enzimas plasmáticas. La membrana interna de estos microorganismos no es destruida, pero sí que es impedida la absorción de pequeñas moléculas. A bajas concentraciones, la clorhexidina exhibe un efecto bacteriostático, mientras que a altas concentraciones es bactericida. Los siguientes microorganismos muestran una alta susceptibilidad a la clorhexidina: Estreptococos, estafilococos, Cándida albicans, Escherichiacoli, salmonellas, y bacterias anaeróbicas. Las cepas de Proteus, Pseudomonas, Klebsiella y cocos gramnegativos muestran una baja susceptibilidad a la clorhexidina.

Indicaciones

- Gingivitis
- Periodontitis
- Cirugía periodontal
- Estomatitis
- Mucositis
- Candidiasis
- Ulceraciones aftosas
- Halitosis
- Alveolitis
- Otros: Estomatitis por dentaduras, tratamiento auxiliar de la caries, control de la placa dentobacteriana.

Contraindicaciones

Las reacciones de hipersensibilidad a la clorhexidina por vía oral son muy raras.

Efectos adversos

Su efecto adverso más común es la pigmentación marrón de los dientes, de algunos materiales de restauración y de las mucosas sobre todo del dorso de la lengua.

Algunos autores (Ciancio y Nisengard, 1994), afirman que dichos efectos colaterales “se minimizan” con concentraciones de clorhexidina al 0,12%.

Interacciones

Debemos considerarla inactivación parcial que se produce utilizando en la misma formulación asociaciones con fluoruro sódico, esto ha sido contrastado por distintos estudios.

Otra interacción importante es la que presenta clorhexidina con lauril-sulfato sódico, empleado como excipiente en numerosos dentífricos, por lo que se recomienda el cepillado al menos 30 min. Antes de la aplicación de clorhexidina.

Dosis y vía de administración

15 ml de enjuague concentrado, hacer colutorios durante aproximadamente 1 minuto, dos veces al día, 30 minutos después del cepillado, durante 9 14 días como máximo.

Presentación

Enjuague Bucal (Perioxidin)

Botella 200ml

Clorhexidina 0.12%

METODOLOGÍA

Esta investigación tiene un abordaje comparativo, experimental, prospectivo e independiente, según un reporte del Hospital Infantil de México Federico Gómez en pacientes con edad igual o inferior a 22 años, se diagnosticaron 220 casos de leucemias por año de los cuales el 97.9% correspondieron a leucemias agudas, 1.9% a leucemia mieloide crónica y 1 0.2% a SMD. De las leucemias agudas, 85.1% correspondió a Leucemia linfoblástica aguda y 14.9% a leucemia mieloide aguda (datos utilizados de manera interna HIMFG) no hay un consenso en cuanto al porcentaje de pacientes que presentan mucositis después del tratamiento de la quimioterapia.

Se seleccionaron 63 pacientes que asistieron a la Unidad de Oncología en el hospital infantil de México Federico Gómez durante un periodo de un año (Agosto del 2014 - Julio del 2015). La muestra quedó conformada por pacientes en edades comprendidas entre 3 y 18 años, de los cuales 28 eran del sexo masculino y 35 eran del sexo femenino. Como criterios de inclusión se consideraron: Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de mediano y alto riesgo, indicación de 2 g/m² de metotrexato como parte de su terapia antineoplásica según el protocolo de tratamiento, que presentaran mucositis posterior al tratamiento con quimioterapia, a quien se les podía hacer enjuagues y un seguimiento escrito de la mucositis, aceptación voluntaria a participar en el estudio por parte de los padres o tutores.

Los criterios de exclusión fueron:

Pacientes en fase terminal de la enfermedad que están recibiendo múltiples tratamientos, o estar en una última sesión de quimioterapia.

La muestra fue de 63 pacientes constituida por ambos sexos, todos diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda, bajo tratamiento con Metotrexato y con algún grado de mucositis.

Para esta investigación se eligieron tres enjuagues, dos de ellos son más usualmente utilizados para el control de mucositis oral: Solución Philadelphia y Clorhexidina al 0.12% y un tercer enjuague menos estudiado, que está indicado para herpes, fistulas y lesiones en boca: Policresuleno.

Una vez diagnosticada la mucositis y que el paciente cumpliera con los criterios de inclusión, se conformaron tres grupos de niños, cada grupo conformado por 21 niños de edades y género indistintos, la asignación de enjuagues fue al azar de tipo ciego al primer grupo se le dio el enjuague A (POLICRESULENO SOLUCIÓN), al segundo grupo el enjuague B (SOLUCIÓN PHILADELPHIA) y al tercer grupo el enjuague C (GLUCONATO DE CLORHEXIDINA 0.12%), las dosis y las administración de los mismos fueron de la siguiente manera:

GRUPO A (POLICRESULENO SOLUCIÓN), a los pacientes del grupo A se medicaron con la solución de Policresuleno de la siguiente manera: primeramente los niños con mucositis que presentaran lesiones importantes, con un anestésico solución en spray (Lidocaína al 10%), se aplicó dos veces en caso de ardor y dolor con la solución. Lo siguiente fue la aplicación del Policresuleno con un hisopo limpio, sobre todas las lesiones en boca. Los primeros cinco días se realizó dos aplicaciones, una en

el día y una en la noche, dependiendo de cómo evolucionaran las lesiones de cada paciente, se disminuiría o aumentaría la dosis ya que no hay una contraindicación en la dosis del policresuleno.

La información y registro se llevó a cabo por los pasantes del servicio social de la clínica universitaria de salud integral Almaraz así mismo se verifico la aplicación correcta de los enjuagues, tomando en cuenta los parámetros establecidos por la OMS en la clasificación de la mucositis.

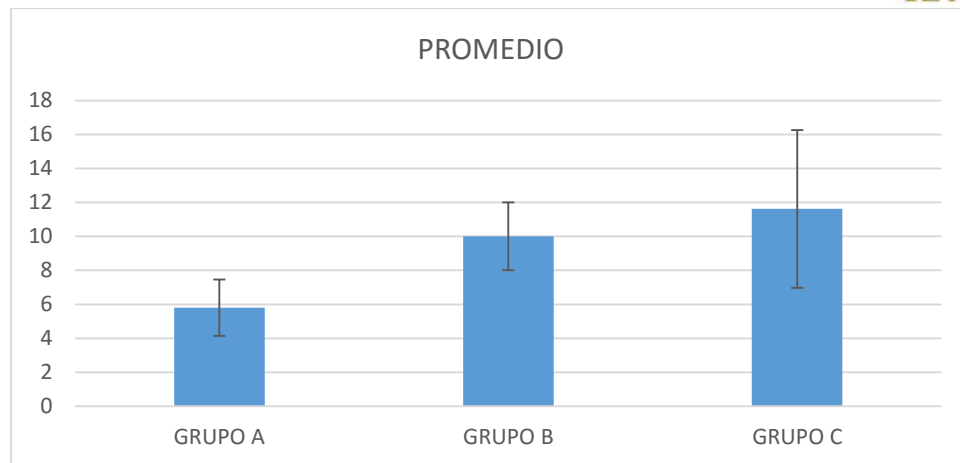
GRUPO B (SOLUCIÓN PHILADELPHIA), la solución Philadelphia se aplicará 30 minutos después de cada ingesta de alimentos y posterior a la higiene oral enjuagues, se harán colutorios con 40 ml de la solución asignada sin deglución tres veces al día durante un minuto por una semana.

GRUPO C (GLUCONATO DE CLORHEXIDINA 0.12%), la aplicación de la solución de Clorhexidina a los pacientes del grupo B se realizó dos aplicaciones de un anestésico local solución en spray (Lidocaína al 10%) para evitar cualquier molestia, en un vaso con aproximadamente 15 ml de enjuague con Clorhexidina al 0.12%, hacer colutorios dos veces al día una en el día y una en la noche, se recomendó que fuera 30 minutos después del cepillado, máximo por dos semanas, en el caso de la Clorhexidina no se puede aumentar los días o la dosis con el enjuague ya que como se mencionó el uso excesivo de la Clorhexidina, llega a tener problemas como la pigmentación en los dientes, la lengua y encías.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 63 pacientes los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos (grupo A, B y C), la edad promedio oscilaba entre los 3 y los 18 años de edad, los tres grupos de 21 pacientes cada uno fueron tratados con enjuagues dando como resultado lo siguiente: de acuerdo al ANOVA utilizado se encontraron diferencias significativas ($F= 68.14899713$, valor crítico para $F= 3.15041131058273$) después de utilizar los diferentes enjuagues, rechazando hipótesis nula y aceptando hipótesis alternativa donde se afirma que existe una diferencia significativa en los cambios de salud de los pacientes con el uso de las tres soluciones, con respecto a su condición patológica en la mucosa oral.

En la gráfica de barras con desviación estándar se observa que existe una relación entre las variables del grupo B y el grupo C, donde se utilizó solución Philadelphia y Clorhexidina al 12%, lo que denota que es diferente y no existe una relación para el grupo A, donde se utilizó Policresuleno solución. *Como se observa en la gráfica 1*



GRAFICA 1

Durante la investigación se observó el comportamiento de la mucositis utilizando los diferentes enjuagues, los cuales presentaron un control de la infección en diferentes formas, cabe mencionar, que eran diferentes las fases en las que se encontraba la mucositis que presentaban los pacientes después de la aplicación de la quimioterapia.

Se detectó que la aparición de mucositis ocurre después del tercer o cuarto día de la quimioterapia, se llevó un control de cada paciente durante 14 días para tener una bitácora de la evolución de las infecciones orales utilizando los diferentes enjuagues. En el grupo A, donde se utilizó Policresuleno (Albothyl) solución se obtuvo una media de 5.8 días, en el grupo B de 10 días y en el grupo C de 11.6 días, todo de acuerdo a la mejora de la sintomatología. Demostrando así que el uso del Policresuleno en la mucositis oral tiene una eficacia en menor tiempo.

CONCLUSIONES

Como resultado se obtiene que los diferentes enjuagues tienen una tendencia clara para el control de la mucositis, resaltando que en el Grupo A (Albothyl) se lograron resultados favorables en menor número de días en la mejoría y sanación de la infección que conlleva el tratamiento de la quimioterapia con Metotrexato que en los grupos B y C (solución Philadelphia y clorhexidina). Cabe mencionar que se puede utilizar cualquiera de los tres enjuagues para el control de la mucositis oral, existe una gran cantidad de limitaciones para la realización de investigaciones ya que cada paciente se encuentra en fases diferentes de quimioterapia y por ende diferentes grados de tal infección, se puede utilizar enjuagues combinados para tener mejores resultados.

Con este estudio se puede establecer un protocolo específico acerca del control de mucositis ya que dicha investigación evidencio resultados favorables en la disminución de la sintomatología dolorosa y de las lesiones orales.

ANEXOS (IMÁGENES)

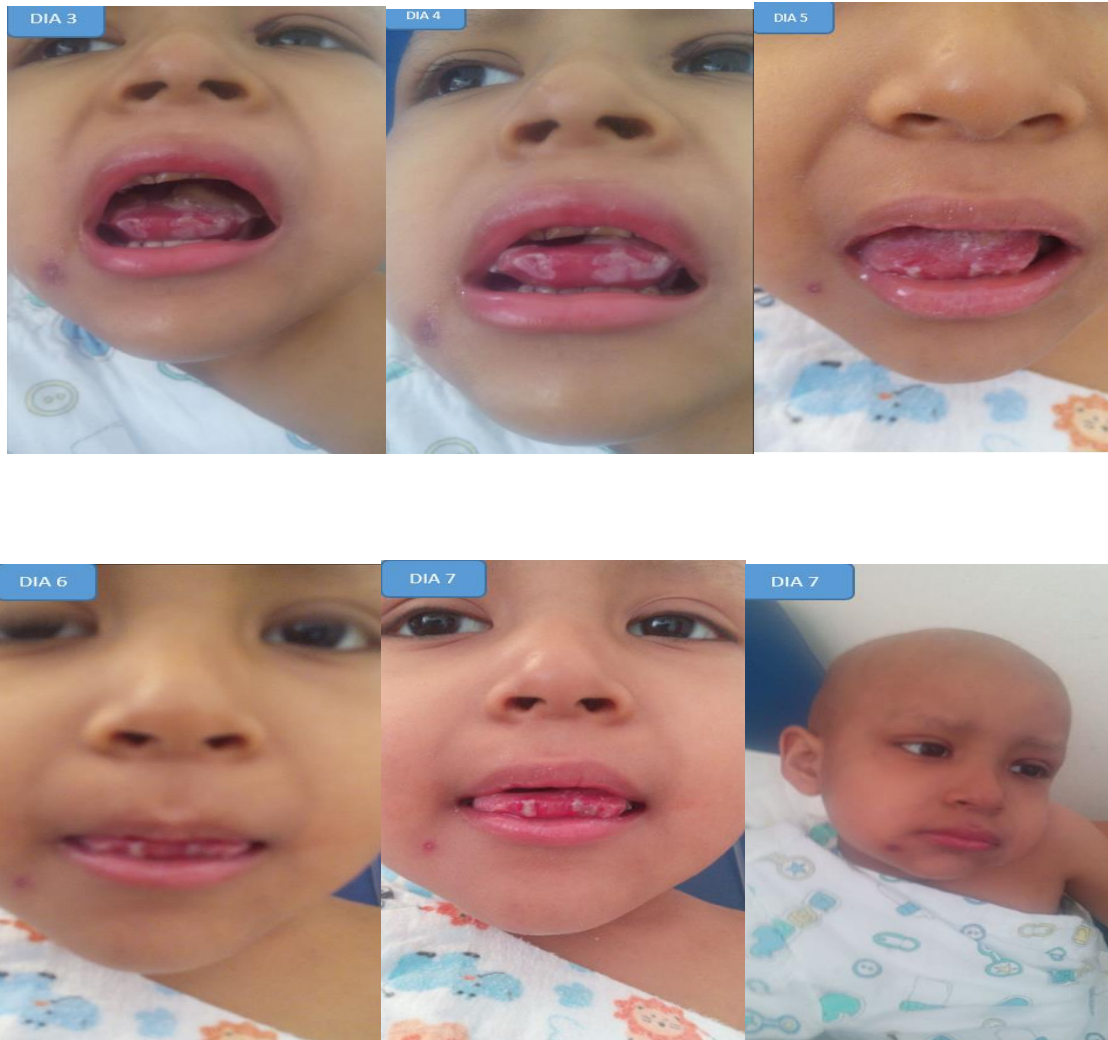
Grupo A policresuleno

En las imágenes se puede observar el comportamiento de la mucositis en el grupo A utilizando el enjuague del grupo A (policresuleno) presentando la aparición mucositis a partir del tercer día se observa su evolución alcanzando un grado máximo entre el día 7 y nuevamente disminuye la sintomatología obteniendo un control total de la mucositis en el día 9. Cabe mencionar que los pacientes después de utilizar el enjuague al día 3 después de la aparición de mucositis, ya podían ingerir bebidas y comer alimentos blandos.



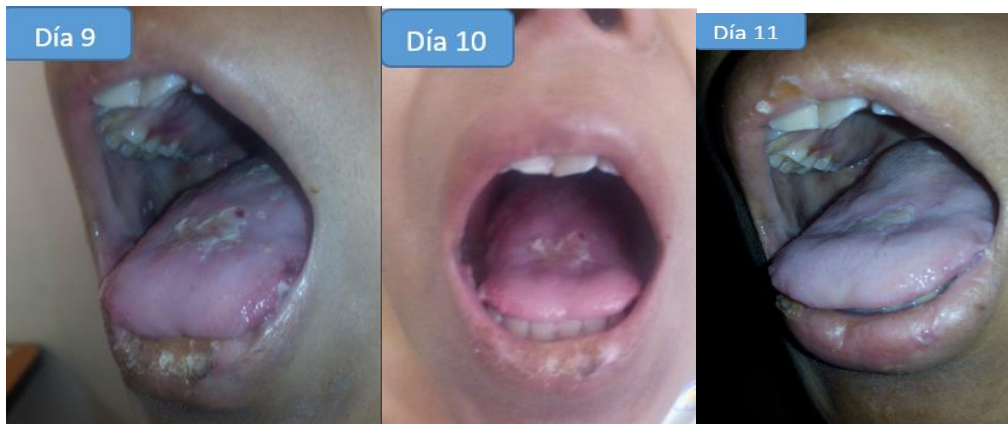
Grupo B Solución Philadelphia

En las Imágenes se puede observar los resultados obtenidos en el grupo B (Solución Philadelphia) se observó a los pacientes durante 14 días en el cual la mucositis apareció en el día 3 alcanzando su grado máximo en el día 10.



Grupo C clorhexidina.

Se comprobó que también que es un enjuague útil para el control de mucositis, aún que requiere de más días para lograrlo. En estos casos al igual que con los demás grupos la mucositis apareció en el entre el día 3 y 4 alcanzando el grado máximo al día 10 y en algunos casos donde por falta de cooperación de los pacientes la mucositis tuvo un periodo de hasta 14 días para su control total.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denis R. Miller, M.D. Howard A. Pearson, Robert L. Campbell W. Hematología pediátrica 3a Ed. Barcelona: Salvat editores S. A.
2. Rodrigo Rodríguez C, Vademécum académico de medicamentos. Mc, Graw- Hill
3. Grinspan, D; (1970) Enfermedades de la boca, Argentina Buenos aires, Ed. Mundi S.A.
4. De Roberts (h) Hib-Ponzio Biología Celular y molecular. 15ª Ed, 3ra. reimp. Buenos Aires: El Ateneo, P. 486. 2005.
5. De Saint, Humbert M. Prinsen K, Mortelmans L, et al. Molecular imaging of cell death. Methods, 48: pp 178-187. 2009
6. Gartner LP, Hiatt JL, Histología texto y atlas. México. Mc GrAw-Hill. 2007
7. Schulze H, Kolter T. Sandhoff K. Principles of lysosomal membrane degradation, celular topology and biochemistry of lysosomal lipid degeneration. Biochimica et biophysica Acta, 1793: pp. 674-683. 2009.
8. Smith JJ, Aitchison JD. Regulation of peroxisome dynamics. Current option in cell Biology, 21, pp.119-126, 2009
9. Liesa M, Palacin M, Zorzano A. Mitochondrial dynamic in mammalian health and disease. Physiological Rev, 89: pp. 729. 2009
10. Teresa i, Fortoul van der Goes. Histología y biología celular. 2da edición. México, ed. Mcgraw-Hill educación 2013.
11. Ward TH, Cummings J, Dead E, Greystoke A, Hou JM, Backen A, RonsonM, Dive C. Biomarkers of apoptosis. Br J of Cancer, 99; pp. 841-846. 2008
12. file:///C:/Users/ROBERT/Downloads/4932-18033-1-PB.pdf
13. William C, Claire W, Andrew C, Bruce R. Fisiología humana un enfoque integrado, 4ta edición. Buenos Aires, Ed panamericana, 2008
14. Louis F, Donald K. Medicina interna en odontología, tomo 1. Barcelona, Salvat editores S.A. 1991
15. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2006
16. Landolt MA, Health-related quality of life in children with newly diagnosed cáncer: A one year follow-up study. Health Qual life Outcomes. 2006; 4: 63-70.
17. Eiser C, Eiser JR, Stride CB, Quality of life in children newly diagnosed with cáncer and their mothers. Health Qual Life Outcomes. 2005; 3: 1-5
18. Diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfoblástica en adultos



19. Carey J A and Chuote RR: Dental treatment for the child with acute lymphocytic leukemia, J Dent Child 42:191, 1975
20. Cohen SG and Greenberg MS: Chronic oral herpes simplex infection in immunocompromised patients, oral surg 59:465-1985
21. Dreizen S, Bodey GP, and Brown LR Opportunistic gram negative bacillary infections in leukemia, postgrad Med 55:135 1974
22. Protocolo para el manejo de pacientes pediátricos con leucemia no tratadas.
23. Frank et al. 1981. MOLL et al 1982; Eichner et al 1984, Moll 1993
24. National Cancer Institute: Oral Complications of chemotherapy and head / neck radiation Disponible on line: <http://www.cancer.gov.htm>. Date lastmodified 09/2002.
25. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. Oncol Nurs forum. 1993; 20(10): 1493-502.
26. http://www.grupocto.es/tienda/pdf/CM_UrgOnco.pdf
27. Rodolfo Rodríguez C. vademécum Académico de medicamentos. McGraw- Hill. 1984
28. <https://odontopediatrasblog.wordpress.com/2015/03/11/solucion-philadelphia-2/>