



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES BUCALES Y MÉTODOS DE
DIAGNÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA EN LA
CONSULTA DENTAL.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE


CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

GIOVANNA PAOLA DIEZ TOVAR

TUTOR: Esp. DOLORES CARRASCO ORTÍZ

ASESOR:


Vo Bo



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.

DEDICATORIAS.

- ✚ A mis amados padres, Maria Paula Tovar Morales y Jorge Luis Diez Pérez, que siempre estuvieron para apoyarme.

- ✚ A mis hermanos, Cynthia Yolanda, Jorge Luis y Francisco Ivan, mis queridos compañeros de vida.

- ✚ A mi amada hijita, Katheryn Vianey, que ha sido la luz de mi vida.

AGRADECIMIENTOS.

- ✚ Primeramente, agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología, por abrirme sus puertas del conocimiento y permitirme superarme tanto profesional como personalmente. Fue un camino difícil y al mismo tiempo una experiencia maravillosa cursar 5 años en esta amada facultad.

- ✚ Quiero agradecer a mi tutora Dolores Carrasco Ortiz, por haber accedido a guiarme en estos últimos pasos de mi carrera, por brindarme parte de sus conocimientos, por haberme tenido mucha paciencia y no rendirse.

- ✚ Agradezco infinitamente a mis padres por siempre apoyarme incluso en mis momentos más difíciles y no dejarme caer. Sin ellos no hubiera logrado nada.

- ✚ Doy gracias al apoyo que siempre me dieron mis hermanos, pues siempre tuvieron palabras de aliento cuando los necesité y me permitieron realizar mis primeros tratamientos en ellos. De verdad hermanos, gracias, por tanto.

- ✚ Gracias a mi niña hermosa que siempre me dio las fuerzas para seguir adelante incluso cuando yo ya no podía más o ya no quería seguir, su sonrisa y sus abrazos me dieron impulso para continuar. Te amo hijita. Esto es por ti y para ti.

- ✚ También quiero agradecer a todos mis profesores que tuve durante la carrera, cada uno de ellos me compartió un poco de sus conocimientos científicos y me dejó una importante enseñanza para la vida profesional.

- ✚ Gracias a mis compañeros que siempre me apoyaron y me tendieron la mano cuando lo necesite y verdaderamente más de uno me salvo de quedarme rezagada, gracias a todos en verdad.

- ✚ Por último y no menos importante, quiero agradecer a Dios por permitirme estudiar esta hermosa carrera, en una de las mejores universidades del mundo. Le agradezco también haberme dado a estos maravillosos padres, pues son unos guerreros. Gracias por todas las buenas personas que puso en mi camino para que yo lograra mis objetivos. Gracias a Dios por todo lo bueno y lo malo, porque de ahí he aprendido.

ÍNDICE

OBJETIVO.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
1. DISCRASIAS SANGUÍNEAS.....	3
2. HEMOPOYESIS.....	6
2.1. MÉDULA ÓSEA.....	8
2.2. SANGRE PERIFERICA.....	11
2.3. PLASMA.....	12
3. CÉLULAS SANGUÍNEAS.....	14
3.1. ERITROCITOS.....	14
3.2. LEUCOCITOS.....	16
3.2.1. NEUTRÓFILOS.....	16
3.2.2. EOSINÓFILOS.....	19
3.2.3. BASÓFILOS.....	21
3.2.4. LINFOCITOS.....	22
3.2.5. MONOCITOS.....	26
3.3. TROMBOCITOS.....	28
4. LEUCEMIA.....	31
4.1. ETIOLOGÍA.....	31
4.2. ANTECEDENTES.....	33
4.3. EPIDEMIOLOGÍA.....	39
5. TIPOS DE LEUCEMIA.....	43
5.1. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.....	43
5.2. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.....	43
5.3. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.....	44
5.4. LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA.....	46
6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BUCALES DE LA LEUCEMIA.....	47
6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	47
6.2. MANIFESTACIONES BUCALES.....	48
7. METODOS DE DIAGNÓSTICO.....	57
7.1. BIOMETRÍA HEMÁTICA.....	57
7.2 FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA.....	59

7.3. BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA.....	61
8. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.....	62
9. TRATAMIENTO.....	63
10. MANEJO DEL PACIENTE CON LEUCEMIA EN LA CONSULTA DENTAL.	65
CONCLUSIONES.....	69
BIBLIOGRAFÍA.....	71

OBJETIVO.

Reconocer las principales manifestaciones bucales de todos los tipos de Leucemia en los pacientes que se presentan a la consulta dental para entender las complicaciones orales; así como la importancia del papel del odontólogo en el diagnóstico temprano, mejorando los resultados en la prevención y el tratamiento.

INTRODUCCIÓN.

Los procesos neoplásicos leucocitarios producen una elevación del recuento de leucocitos. Estas leucocitosis se conocen como leucemias. Puesto que los progenitores leucocitarios residen en la médula ósea y los ganglios linfáticos, otras formas no leucémicas de neoplasias leucocitarias malignas pueden producir osteólisis generalizada o tumefacción de ganglios linfáticos, respectivamente.¹

El término leucemia se deriva de las palabras griegas “leucos” blanco y “heima” sangre, que se refiere al exceso de glóbulos blancos en la sangre del cuerpo.²

Las leucemias se clasifican según la célula madre leucocitaria específica de la que se originan. Bajo este punto de vista, suelen clasificarse en leucemias de la serie granulocítica, leucemia mielógena o granulocítica, y leucemias de la serie linfoide, leucemia linfocítica.¹

Uno de los signos más precoces de la leucemia es la fatiga y el malestar crónico.¹

Los trastornos hematológicos como la Leucemia tienen manifestaciones en la cavidad oral, aunque no son patognomónicos, estas manifestaciones a menudo pueden representar signos tempranos de la enfermedad para sí. En este contexto, las complicaciones orales ocurren con frecuencia en la Leucemia y pueden señalar la evidencia inicial de la enfermedad o de su recaída.¹ siendo frecuente que estos casos no diagnosticados acudan al

odontólogo con quejas relacionada con lesiones bucales, cuyo reconocimiento puede conducir al diagnóstico de Leucemia.

1. DISCRASIAS SANGUÍNEAS.

El hombre medio posee aproximadamente 6 millones de eritrocitos por milímetro cúbico de sangre total y la mujer media algo menos, en torno a 5 millones. Los eritrocitos, gracias a su contenido en hemoglobina, transportan oxígeno a los tejidos y retiran CO₂ de los tejidos, que luego es espirado por los pulmones. Los trastornos de la capacidad de transporte de oxígeno se denominan anemias y pueden deberse a una disminución del número de eritrocitos, del tamaño de la célula o de su contenido de hemoglobina. La mayor parte de los trastornos que afectan a los eritrocitos son anemias. Todo proceso neoplásico de la hematopoyesis en la cual la médula ósea sintetiza un número excesivo de eritrocitos se denomina policitemia. La mayoría de estos trastornos de los eritrocitos producen cambios sistémicos generalizados; sin embargo, muchos pueden asociarse con lesiones orales y óseas; estas últimas pueden observarse en radiografías dentales.¹(Ilustración 1)

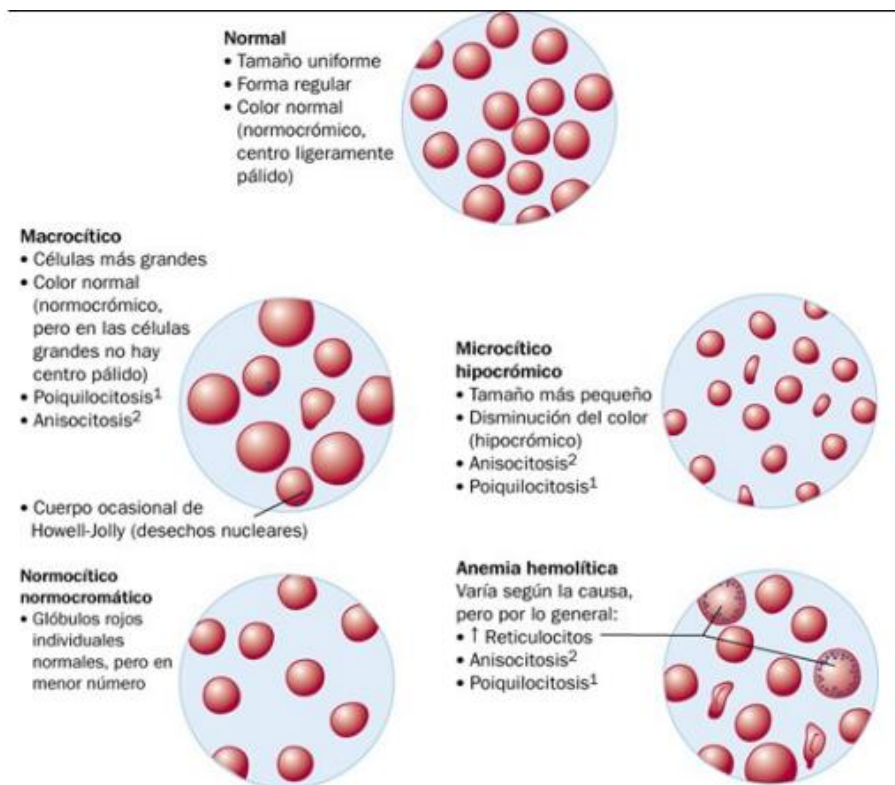


Ilustración 1 Eritrocitos y sus alteraciones³

Los leucocitos se forman en la médula ósea, a partir de células madre parcialmente diferenciadas. Los neutrófilos y monocitos derivan de un precursor común de la serie mieloide. Las células mononucleares derivadas de linfoblastos se diferencian en subclases T y B. Las células madre linfoides residen en la médula, los ganglios linfáticos y el bazo, por lo que los factores que afectan a la médula ósea pueden tener efecto deletéreo sobre la histogénesis de los leucocitos. Múltiples agentes químicos y citotóxicos inhiben la mitosis de los precursores leucocitarios. Cuando las células madre leucocitarias desaparecen a causa de otros procesos patológicos (respuesta mieloptísica), disminuye el número de leucocitos circundantes. Además, otros procesos de etiología desconocida pueden complicar la maduración leucocitaria. Por el contrario, existen una serie de respuestas proliferativas leucocitarias que aumentan el número de los leucocitos circulantes. Entre éstas se cuentan tanto los trastornos inflamatorios como las neoplasias de los leucocitos.¹

El indicador más usado en los trastornos leucocitarios es el recuento de leucocitos, el recuento normal en el adulto oscila entre 6.000 y 9.000 leucocitos por milímetro cúbico de sangre. Los leucocitos más abundantes son los neutrófilos, seguidos por los linfocitos; otros leucocitos como eosinófilos, basófilos y monocitos suelen estar presentes en pequeña cantidad. El aumento del número total de leucocitos circulantes se conoce como leucocitosis y su disminución como leucopenia. Aunque la leucocitosis puede deberse al aumento de todos los tipos de leucocitos, la elevación del recuento de leucocitos se debe al aumento o disminución de una subpoblación específica de leucocitos. Por tanto, es importante conocer el número absoluto de cada tipo de leucocito o comparar sus proporciones relativas en un recuento diferencial de leucocitos. Puede existir leucocitosis en las leucemias y en infecciones. En las respuestas inflamatorias frente a infecciones los leucocitos conservan su diferenciación morfológica y su número relativo, por lo que

simplemente aumenta el número total. En las leucemias diversas células malignas inmaduras abandonan la médula ósea antes de diferenciarse completamente y, por tanto, se observa un número anormalmente elevado de blastos en sangre periférica.¹

Los trastornos más importantes del factor de coagulación son cuantitativos en lugar de cualitativos y, por lo general, hereditarios en lugar de adquiridos. Las excepciones a esta regla son los inhibidores de los factores adquiridos, que son anticuerpos que se unen a uno de los factores de coagulación, más a menudo al factor VIII. Estos pueden o no causar problemas clínicos de sangrado, que son extremadamente difíciles de tratar. Los trastornos cuantitativos que más comúnmente causan sangrado son la hemofilia A (deficiencia del factor VIII) y la hemofilia B (deficiencia del factor IX). Ambos son rasgos recesivos ligados al cromosoma X, y los machos afectados tienen niveles muy bajos del factor VIII o IX. No está claro por qué todos los machos afectados no tienen una ausencia completa de la actividad del factor VIII o IX.³ La hemofilia A es más común, con una prevalencia de 1:10 000 hombres en todo el mundo. Ambos trastornos conducen a un sangrado postraumático excesivo y espontáneo, en particular en las articulaciones y los músculos. La prueba aPTT generalmente está diseñada para dar resultado anormal cuando las actividades del factor VIII o IX caen por debajo de 50% de lo normal. La deficiencia de vitamina K también conduce a disminuciones cuantitativas en los niveles de los factores II, VII, IX y X y las proteínas C y S; lo cual puede producir una prolongación del tiempo de protrombina.³

2. HEMOPOYESIS.

La hemopoyesis comprende la eritropoyesis, la leucopoyesis y la trombopoyesis. (formación de plaquetas) (*Ilustración 2*) Las células y los elementos figurados de la sangre tienen una vida limitada; se producen y se destruyen de manera continua. Tanto los eritrocitos (vida media de 120 días) como las plaquetas (vida media de 10 días).⁴

Los leucocitos, en cambio, abandonan la circulación poco tiempo después de haberla alcanzado en la médula ósea y pasan la mayor parte de su vida de longitud variable y realizan todas sus funciones en los tejidos.⁴

En el adulto los eritrocitos, los granulocitos, los monocitos y las plaquetas se originan en la médula ósea roja; los linfocitos también se generan en la médula ósea roja, pero pueden surgir de otro como el tejido linfático.⁴

Durante la vida fetal tanto los eritrocitos como los leucocitos se forman en varios órganos antes de la diferenciación de la médula ósea. La primera etapa o fase de saco vitelino de la hemopoyesis comienza en la tercera semana de gestación y se caracteriza por la aparición de "islotas sanguíneas" en la pared del saco vitelino del embrión. En la segunda etapa o fase hepática, en los comienzos del desarrollo fetal, los focos o centros hemopoyéticos aparecen en el hígado. La hemopoyesis en estos sitios está limitada principalmente a las células eritroides, aunque en el hígado se produce algo de leucopoyesis.⁴

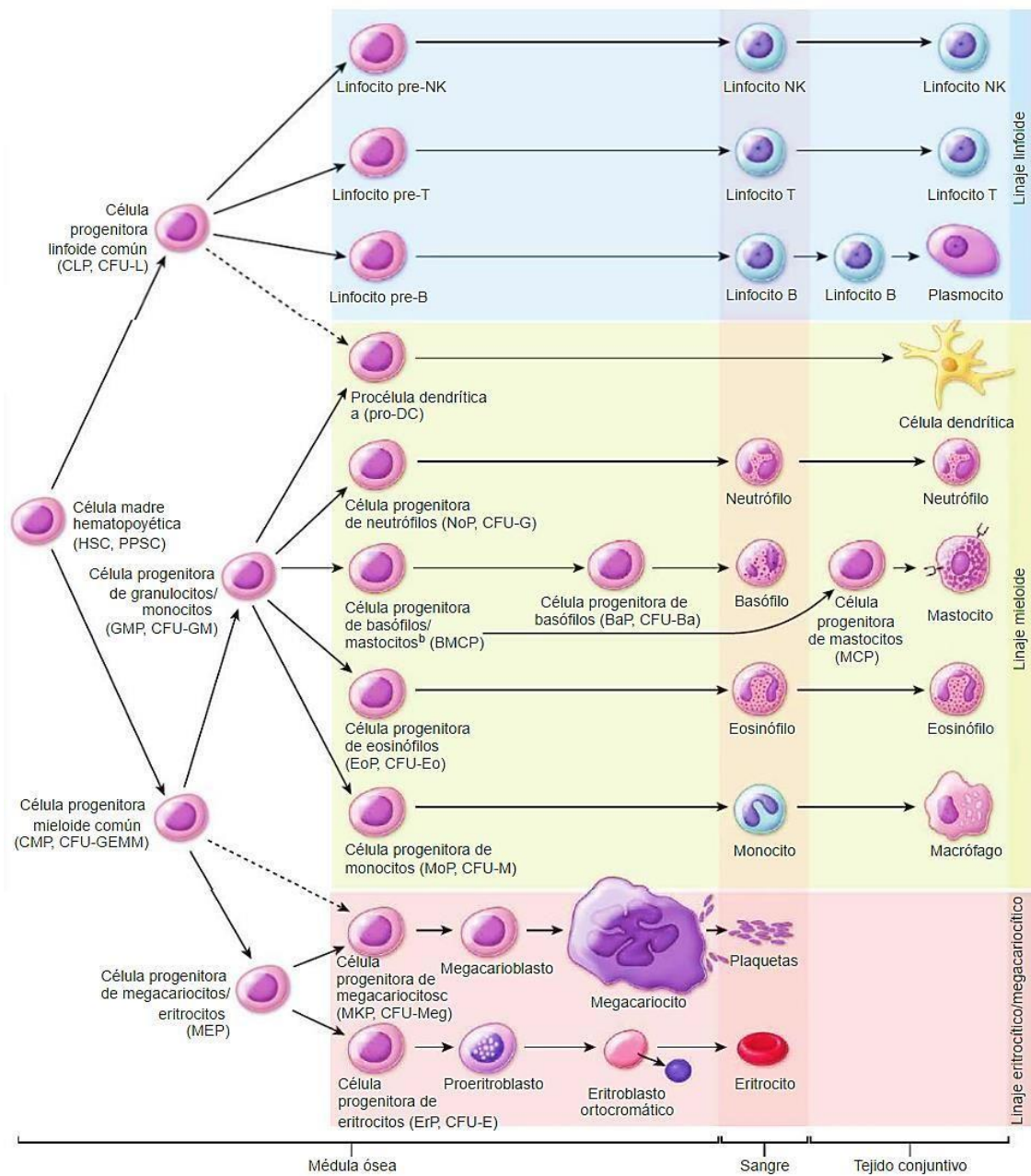


Ilustración 2 Esquema de la hematopoyesis⁴

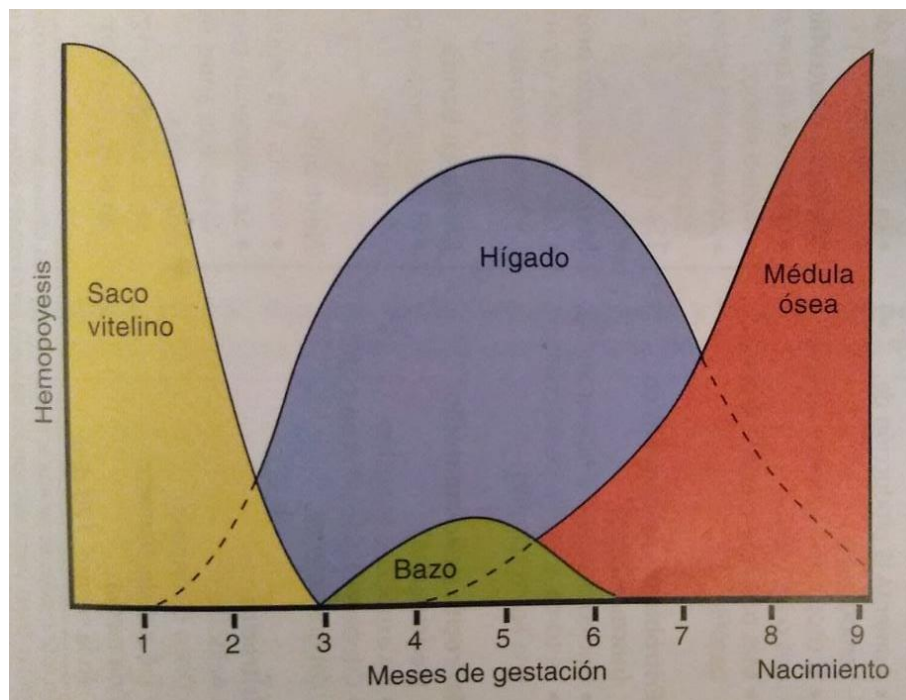


Ilustración 3 Gráfica de hematopoyesis durante la gestación y al nacer⁴

El hígado es el principal órgano hemopoyético fetal durante el segundo trimestre de la gestación. La tercera etapa o fase medular ósea de la eritropoyesis y la leucopoyesis fetal ocurre en la médula ósea roja (y en otros tejidos linfáticos) y comienza en el segundo trimestre del embarazo. Después del nacimiento la hemopoyesis sólo ocurre en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos, igual que en el adulto (*Ilustración 3*). Los precursores tanto de las células sanguíneas como de las germinales tienen su origen en el saco vitelino.⁴

2.1. MÉDULA ÓSEA.

La médula ósea roja se encuentra dentro de los huesos, tanto en la cavidad medular de los huesos largos de los jóvenes, como en los espacios que hay entre las trabéculas del hueso esponjoso.⁵

La médula ósea está compuesta por vasos sanguíneos, estructuras vasculares especializadas que reciben el nombre de sinusoides y una malla o red

esponjosa de células hemopoyéticas. En los cortes de las células hemopoyéticas parecen formar “cordones” entre los sinusoides y el hueso.⁵

El sinusoides de la médula ósea roja es una unidad vascular singular. Está ubicado en la posición que normalmente ocupa un capilar, es decir que esta interpuesto entre arterias y venas. Las sinusoides surgen de vasos que irrigan en el límite corticomedular. La pared sinusoidal consiste en un revestimiento endotelial, una lámina basal y una capa externa de células adventicias (*Ilustración 4*). El endotelio es un epitelio simple plano.⁵

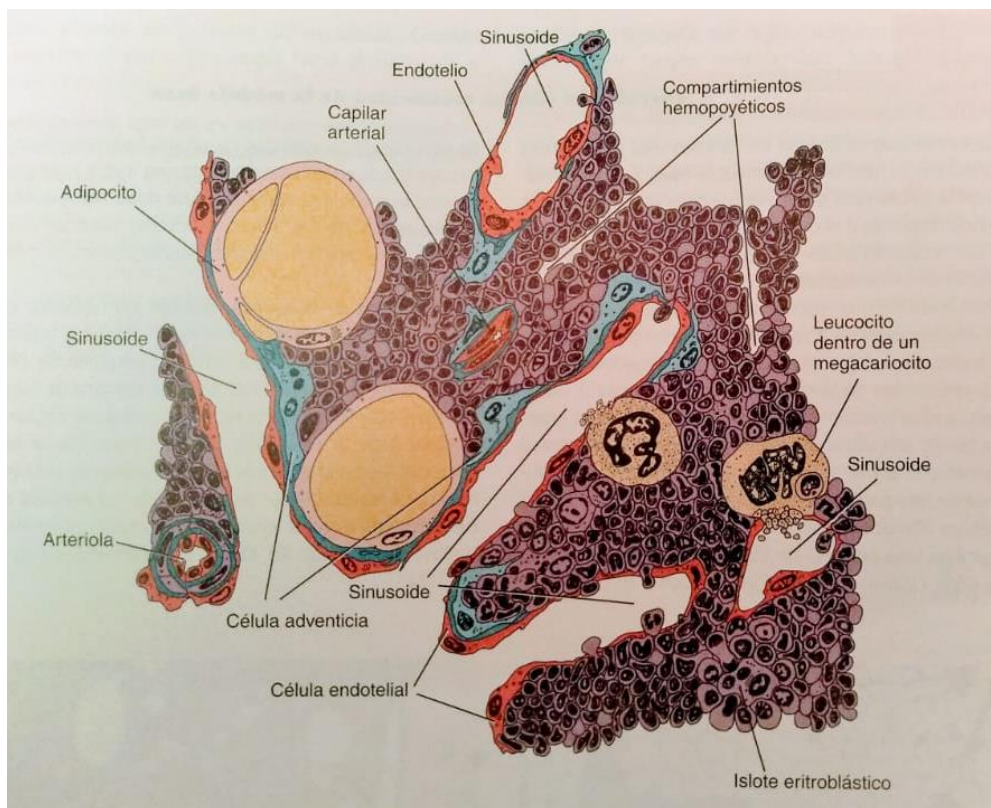


Ilustración 4. Representación esquemática de la médula ósea hemopoyética⁴

La célula adventicia, también llamada célula reticular, emite prolongaciones laminares hacia el interior de los cordones hemopoyéticos que proveen cierto grado de sostén para las células sanguíneas en desarrollo. Además, las células adventicias producen fibras reticulares. De alguna manera también intervienen en la estimulación de la diferenciación de las células de las series

hemopoyéticas en los elementos figurados maduros de la sangre por la secreción de varias citocinas. Cuando la hemopoyesis y el paso de células maduras hacia las sinusoides son activos, la célula adventicia y la lámina basal son desplazadas por las células sanguíneas maduras al aproximarse al endotelio para introducirse en la sinusoide desde la cavidad medular ósea.⁵

Cuando una célula sanguínea ya madura o la prolongación de un megacariocito empuja a una célula endotelial, la membrana plasmática abluminal de esta última es comprimida contra su membrana plasmática luminal hasta que ambas se fusionan y se forma un orificio o abertura transitoria. La célula migrante o la prolongación del megacariocito literalmente perforan la célula endotelial. Todo elemento figurado debe deslizarse a través de una abertura como esta para alcanzar la luz de un sinusoide. De manera similar, la prolongación de un megacariocito tiene que protruir a través de una abertura para que las plaquetas puedan ser liberadas directamente en la luz sinusoidal. Una vez que la célula sanguínea ha completado su paso a través de la abertura o el megacariocito que ha emitido las plaquetas retrae su prolongación, la célula se “autorrepara” y la abertura desaparece.⁵

En la médula ósea roja activa los cordones de células hemopoyéticas contienen principalmente células sanguíneas en desarrollo y megacariocitos.⁵ En los cordones también hay macrófagos, monocitos y algunos adipocitos.⁵

La médula ósea inactiva recibe el nombre de médula ósea amarilla. Es la forma principal de médula ósea en la cavidad medular de los huesos del adulto que ya no son hematopoyéticamente activos, como los huesos largos de las extremidades, incluidos los de los dedos. En estos huesos la médula ósea roja ha sido completamente reemplazada por tejido adiposo.⁵

2.2. SANGRE PERIFERICA

La sangre es un tejido conjuntivo líquido que circula a través del aparato cardiovascular. La sangre está formada por células y un componente extracelular cuyo volumen supera el de las células. El volumen total de sangre en el adulto normal es alrededor de 6 litros, lo cual equivale al 7 a 8% del peso corporal total.³

La sangre es impulsada a través del aparato cardiovascular por la acción de bomba del corazón para que llegue a todos los tejidos del organismo. Entre sus muchas funciones se pueden mencionar las siguientes:³

- Transporte de sustancias nutritivas y oxígeno hacia las células en forma directa o indirecta.³
- Transporte de desechos y dióxido de carbono desde las células.³
- Distribución de hormonas y otras sustancias reguladoras en las células y los tejidos.³
- Mantenimiento de la homeostasis por actuar como amortiguador (buffer) y participar en la coagulación y la termorregulación.³
- Transporte de células y agentes humorales del sistema inmunitario que protegen al organismo de los agentes patógenos, las proteínas extrañas y las células transformadas.³

La sangre está compuesta por células, sus derivados y un líquido con abundantes proteínas llamado plasma.³

Las células sanguíneas y sus derivados incluyen:

- Eritrocitos, también conocidos como hematíes o glóbulos rojos.³
- Leucocitos, también llamados glóbulos blancos.³
- Trombocitos, también conocidos como plaquetas.³

El plasma es el material extracelular líquido que le da a la sangre su fluidez. El volumen relativo de células y plasma es alrededor de 45% y 55%,

respectivamente. El volumen de los eritrocitos compactados en una muestra de sangre recibe el nombre de hematócrito. Los valores normales oscilan entre 39 a 50% en los varones y entre 35 y 45% del volumen sanguíneo, según se trate de un varón o de una mujer, corresponde a los eritrocitos. Los valores bajos de hematócrito con frecuencia reflejan una reducción de la cantidad de eritrocitos circundantes (anemia) y pueden indicar una pérdida de sangre importante causada por una hemorragia interna o externa.³ Los leucocitos y las plaquetas constituyen sólo el 1% del volumen sanguíneo.³

2.3. PLASMA

Más del 90% del peso del plasma corresponde al agua que sirve como solvente para una gran variedad de solutos, entre ellos proteínas, gases disueltos, electrolitos, sustancias nutritivas, moléculas reguladoras y material de desecho.³ Las proteínas plasmáticas son principalmente albúmina, globulinas y fibrinógeno.³

La albúmina es el principal componente proteico del plasma y equivale a más o menos la mitad de las proteínas plasmáticas totales. Es la proteína plasmática más pequeña (alrededor de 70 kDa) y se sintetiza en el hígado. La albúmina es responsable de ejercer el gradiente de concentración entre la sangre y el líquido hístico extracelular. Esta importante presión osmótica sobre la pared de los vasos sanguíneos, llamada presión coloidosmótica, mantiene la proporción correcta del volumen sanguíneo con respecto al volumen del líquido hístico. La albúmina también actúa como proteína transportadora porque fija y transporta hormonas (tiroxina), metabolitos (bilirrubina) y fármacos (barbiturados).³

Las globulinas comprenden las inmunoglobulinas (γ - globulinas), que son el mayor componente de la fracción globulínica y las globulinas no inmunes (α -globulinas y β -globulinas). Las inmunoglobulinas son anticuerpos, una clase de moléculas funcionales del sistema inmunitario secretadas por los plasmocitos.³

Las globulinas no inmunes, que son secretadas por el hígado, contribuyen a mantener la presión osmótica dentro del aparato cardiovascular y también sirven como transportadoras de sustancias diversas como el cobre (transportado por la ceruloplasmina), el hierro (transportado por la transferrina) y la hemoglobina (transportada por la haptoglobina). Entre las globulinas no inmunes también están la fibronectina, las lipoproteínas, los factores de coagulación y otras moléculas que pueden intercambiarse entre la sangre y el tejido conjuntivo extravascular.³

El fibrinógeno, la proteína plasmática más grande (340 kDa), se sintetiza en el hígado. En una serie de reacciones en cascada, junto con otros factores de la coagulación el fibrinógeno se transforma en fibrina (323 kDa). Posteriormente los monómeros de fibrina se polimerizan con rapidez para formar fibras insolubles largas. Estas fibras establecen enlaces cruzados entre sí y forman una red impenetrable en el sitio de la lesión de los vasos sanguíneos, lo que impide la hemorragia adicional.³

3. CÉLULAS SANGUÍNEAS.

3.1. ERITROCITOS.

También llamados hematíes son considerados productos celulares anucleados carentes de los orgánulos típicos. Actúan sólo dentro del torrente circulatorio, en donde fijan oxígeno a la altura de los pulmones para entregarlo a los tejidos y fijan dióxido de carbono a la altura de los tejidos para llevarlo a los pulmones. Su forma es la de un disco bicóncavo con un diámetro de 7,8µm, un espesor de 2,6µm en su borde y un espesor de 0,8µm en su centro.⁶

La longevidad (vida media) de los eritrocitos es de unos 120 días, después de los cuales la mayoría (~90%) sufre fagocitosis por los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado. El resto de los eritrocitos envejecidos (~10%) se desintegran dentro de los vasos con liberación de cantidades insignificantes de hemoglobina hacia la sangre.⁶

La membrana celular del eritrocito está compuesta por una bicapa lipídica típica que contiene dos grupos de proteínas importantes desde el punto de vista funcional.⁶

- Proteínas integrales de la membra, que son la mayoría de las proteínas en la bicapa lipídica y que se agrupan en dos familias principales: glucoforinas y proteína banda3. Los dominios extracelulares de estas proteínas integrales de la membrana están glucosilados y expresan antígenos de grupo sanguíneo específicos. (*Ilustración 5*).⁶

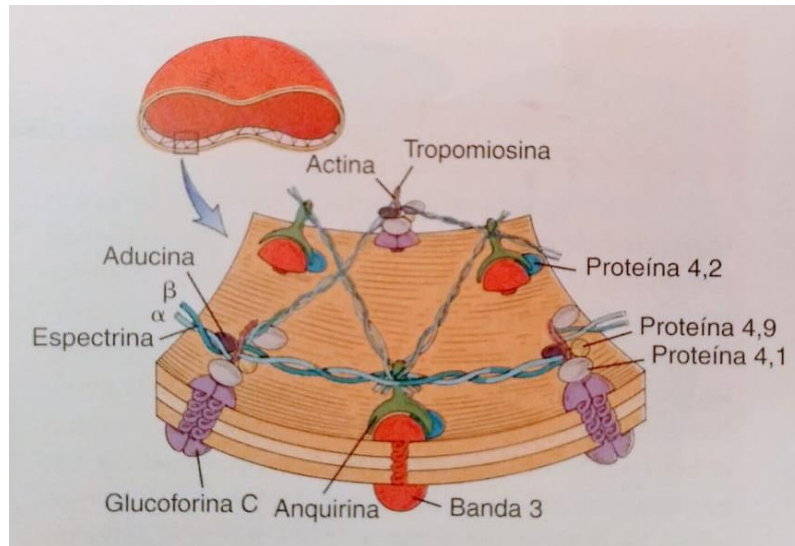


Ilustración 5 Organización de la membrana del eritrocito⁶

- Proteínas periféricas de la membrana, que se encuentran en la superficie interna de la membrana celular y se organizan en una red bidimensional de modelo hexagonal que forma una lámina sobre la superficie citoplasmática de la porción interna de la membrana. Esta red, que es de ubicación paralela a la membrana, está compuesta principalmente por espectrina tetramérica, actina, banda 4.1, aducina, banda 4.9 y tropomiosina (*Ilustración 5*).⁶

Esta singular distribución citoesquelética contribuye a darle forma al eritrocito y le imparte propiedades elásticas y estabilidad a la membrana.⁶

La hemoglobina está compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas (globinas α , β , δ y γ) una de las cuales forma un complejo con un grupo hemo que contiene hierro (*Ilustración 6*).⁶

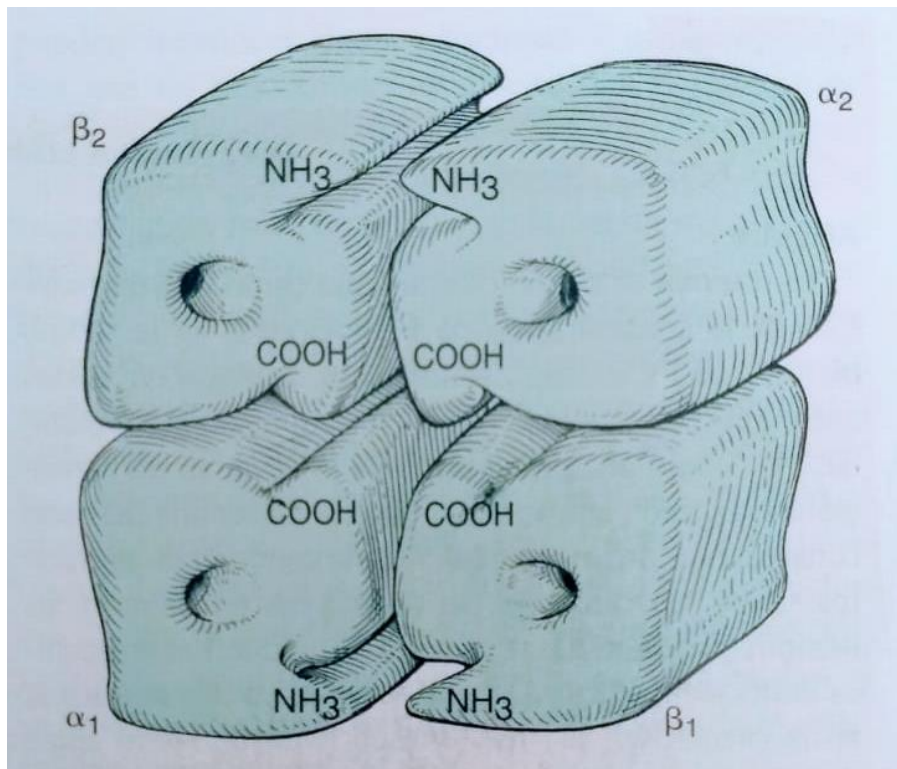


Ilustración 6 Diagrama estructural de la molécula de hemoglobina⁶

3.2. LEUCOCITOS.

Los leucocitos se subclasifican en dos grupos generales. El fundamento de la división es la presencia o la ausencia de gránulos específicos prominentes en el citoplasma. Las células que contienen gránulos específicos se clasifican como granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) mientras que las que carecen de estos gránulos se incluyen dentro del grupo de los agranulocitos (linfocitos y monocitos).⁶

3.2.1. NEUTRÓFILOS.

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y también los granulocitos más comunes. En los extendidos de sangre los neutrófilos miden 10 a 12 μm de diámetro y obviamente son más grandes que los eritrocitos. Los neutrófilos maduros poseen un núcleo con dos o cuatro lóbulos unidos por finas hebras de material nuclear. (Ilustración 7).⁶

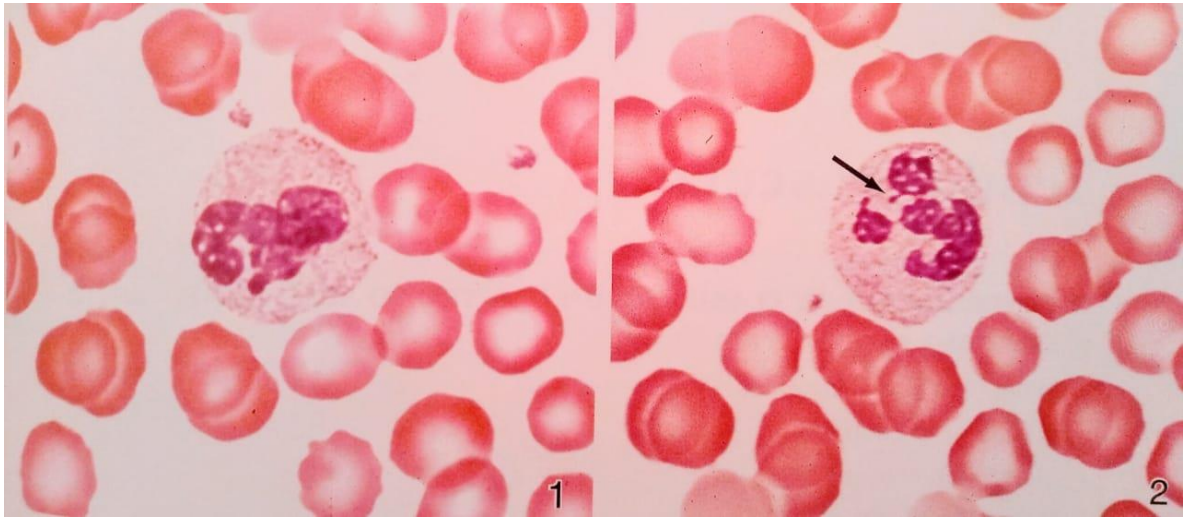


Ilustración 7 Extendido de sangre, neutrófilo humano, técnica de Wright 1800x⁶

Dentro de su citoplasma hay tres tipos de gránulos. Los cuales reflejan las diversas funciones fagocíticas de la célula.⁶

- Gránulos específicos (gránulos secundarios) son los gránulos más pequeños y por lo menos dos veces más abundantes que los gránulos azurófilos. Apenas se ven en el microscopio óptico y en las microfotografías electrónicas aparecen en forma elipsoidal (*Ilustración 8*). Los gránulos específicos contienen diversas enzimas (colagenasa de tipo IV, fosfolipasa) así como activadores de complemento y otros agentes bacteriostáticos y bactericidas (lisozima).⁶
- Los gránulos azurófilos (gránulos primarios) son más grandes y menos abundantes que los gránulos específicos. Los azurófilos son los lisosomas de los neutrófilos y contienen mieloperoxidasa, que con el MET se ve como un material granulado fino.⁶
- Los gránulos terciarios en los neutrófilos son de dos tipos. Un tipo contiene fosfatasa mientras que el otro tipo contiene metaloproteinasas (p. ej. gelatinasas y colagenasas) que facilitan la migración del neutrófilo a través del tejido conjuntivo.⁶

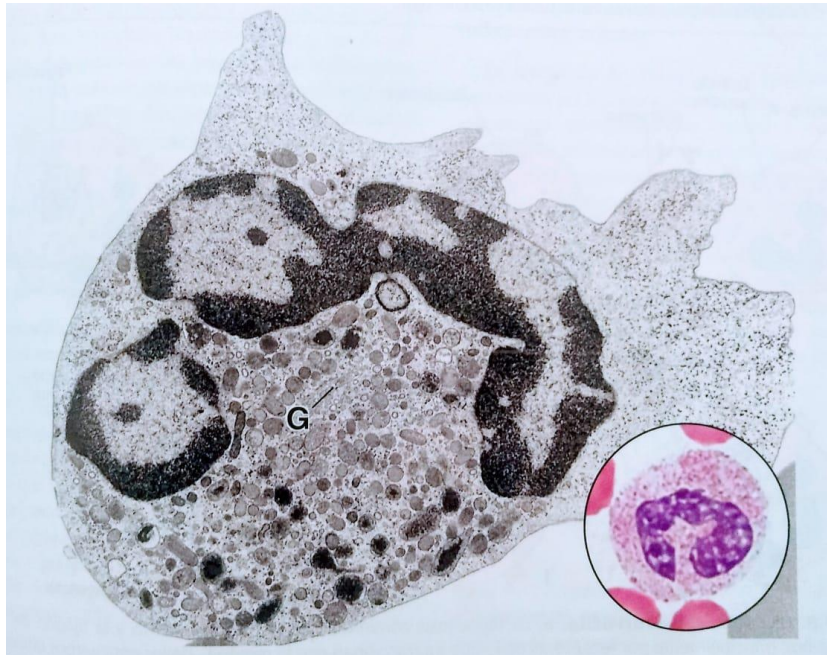


Ilustración 8 Microfotografía electrónica de un neutrófilo maduro humano⁶

Los neutrófilos son células móviles; abandonan la circulación y migran hacia su sitio de acción en el tejido conjuntivo.⁶

Los neutrófilos pueden reconocer algunas bacterias y gérmenes extraños que no han sufrido modificaciones de superficie, pero otros microorganismos tienen que estar opsonizados (cubiertos de anticuerpo, complemento o ambos) para que les resulten más atractivos. Después del reconocimiento y la adhesión el antígeno es incorporado en el neutrófilo mediante la extensión de pseudópodos e internalizando para formar un fagosoma (*Ilustración 9*). Luego los gránulos azurófilos y específicos se fusionan con la membrana del fagosoma y las hidrolasas lisosómicas de los gránulos azurófilos digieren el material extraño. Tras la digestión del material degradado se almacena en cuerpos residuales o sufre exocitosis. La mayoría de los neutrófilos mueren en este proceso; la acumulación de bacterias destruidas y neutrófilos muertos constituye el espeso exudado amarillento llamado pus.⁶

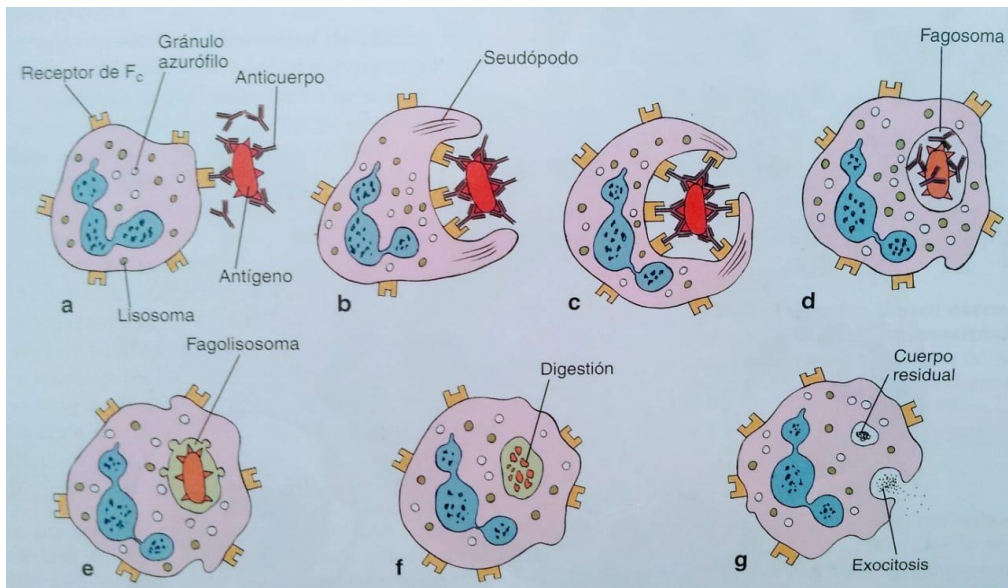


Ilustración 9 Fagocitosis neutrófila⁶

Los neutrófilos también secretan interleucina-1 (IL-1), una sustancia conocida como pirógeno (agente inductor de fiebre).⁶

3.2.2. EOSINÓFILOS.

Los eosinófilos se llaman así a causa de los grandes gránulos refringentes de su citoplasma. Su núcleo es típicamente bilobulado (*Ilustración 10*). El citoplasma contiene dos tipos de gránulos: abundantes gránulos específicos grandes y alargados y gránulos azurófilos.⁶

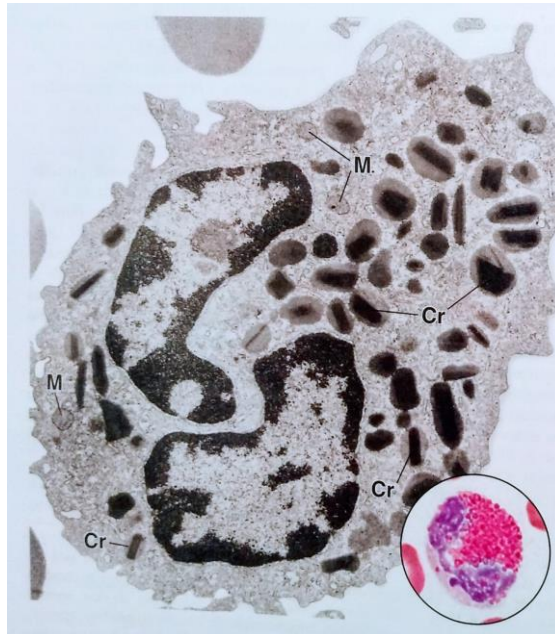


Ilustración 10 Microfotografía electrónica de un eosinófilo humano⁶

- Gránulos específicos. Los gránulos específicos de los eosinófilos contienen un cuerpo cristaloides bien visible con MET que está rodeado por una matriz menos electrodensa. Los gránulos contienen cuatro proteínas principales: una proteína arginina abundante llamada proteína básica mayor o principal (MBP) que le imparte la acidofilia intensa al gránulo, la proteína catiónica de eosinófilo (ECP), la peroxidasa de eosinófilo (EDN). La MBP se halla en el cuerpo cristaloides. Los gránulos específicos también contienen histaminasa, arilsulfatasa, colagenasa y catepsinas. La MBP, la ECP y la EPO ejercen un efecto citotóxico intenso sobre los protozoos y los helmintos parásitos, la EDN causa disfunción del sistema nervioso en los organismos parásitos, la histaminasa neutraliza la acción de la histamina y la arilsulfatasa neutraliza los leucotrienos secretados por los basófilos.⁶
- Gránulos azurófilos. Son lisosomas y contienen una variedad de las hidrolasas ácidas lisosómicas habituales y otras enzimas hidrolíticas que actúan en la destrucción de los parásitos.⁶

Los eosinófilos se asocian con reacciones alérgicas, infestaciones parasitarias e inflamación crónica. La liberación de arilsulfatasa e histaminasa por los eosinófilos en los sitios de reacciones alérgicas modera los efectos potencialmente deletéreos de los agentes vasoactivos inflamatorios. En consecuencia, la cantidad de eosinófilos suele ser elevada en muestras de sangre de sujetos con alergias o infestaciones parasitarias.⁶

3.2.3. BASÓFILOS

Los basófilos son los menos abundantes y representan menos del 0.5% del total de los leucocitos, tienen aproximadamente el mismo tamaño que los neutrófilos y se denominan así porque los gránulos grandes y abundantes que hay en su citoplasma se tiñen con colorantes básicos (*Ilustración 11*). En los extendidos el núcleo lobulado de los basófilos suele quedar oculto tras los gránulos, pero sus características se pueden ver bien en la microscopia electrónica (*Ilustración 12*).⁶

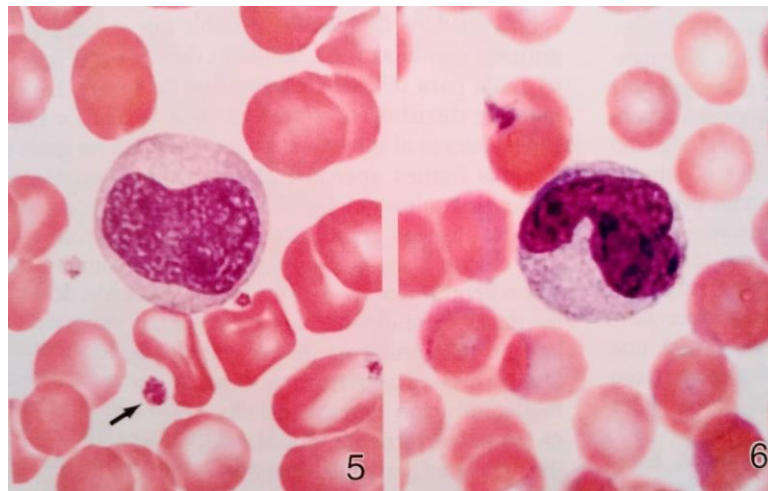


Ilustración 11 Extendido de sangre, basófilo humano, técnica de Wright 1800x⁶

El citoplasma basófilo contiene dos tipos de gránulos: los específicos y los gránulos azurófilos inespecíficos.⁶

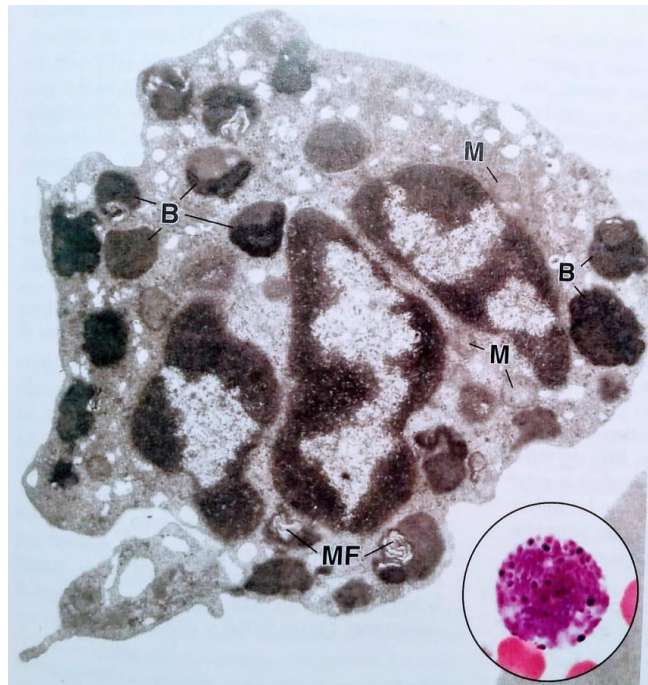


Ilustración 12 Microfotografía electrónica de un basófilo humano⁶

- Gránulos específicos. Cuando se ven con MET exhiben una textura granulada y figuras de mielina. Estos gránulos contienen diversas sustancias, entre ellas heparina, histamina, heparán sulfato y leucotrienos.⁶
- Gránulos inespecíficos (azurófilos). Son los lisosomas de los basófilos y contienen varias de las hidrolasas ácidas lisosómicas habituales similares a las de los leucocitos.⁶

3.2.4. LINFOCITOS.

Los linfocitos son las principales células del sistema linfático o inmunitario. Los linfocitos son los agranulocitos más comunes y constituyen alrededor del 30% del total de los leucocitos sanguíneos.⁶

En los tejidos asociados con el sistema inmunitario, se pueden identificar tres grupos de linfocitos de acuerdo con su tamaño: linfocitos pequeños, medianos y grandes, con un diámetro que va de 6 a 30µm. Los linfocitos grandes son

los linfocitos activos que poseen receptores superficiales que interaccionan con un antígeno específico o bien linfocitos NK destructores naturales (o por sus siglas en ingles natural killer) que se originan de las mismas células precursoras que los linfocitos T y B. En la circulación casi todos los linfocitos son pequeños y medianos, con un diámetro de 6 a 15 μm , pero en su mayoría -más del 90%- son linfocitos pequeños.⁶

La microscopia óptica permite comprobar que el linfocito pequeño de los extendidos de sangre posee un núcleo hiper cromático esferoidal con una ligera escotadura (*Ilustración 13*). El citoplasma aparece con un reborde azul pálido muy fino alrededor del núcleo. En general no se ven orgánulos citoplasmáticos, salvo por uno que otro gránulo azurófilo fino.⁶

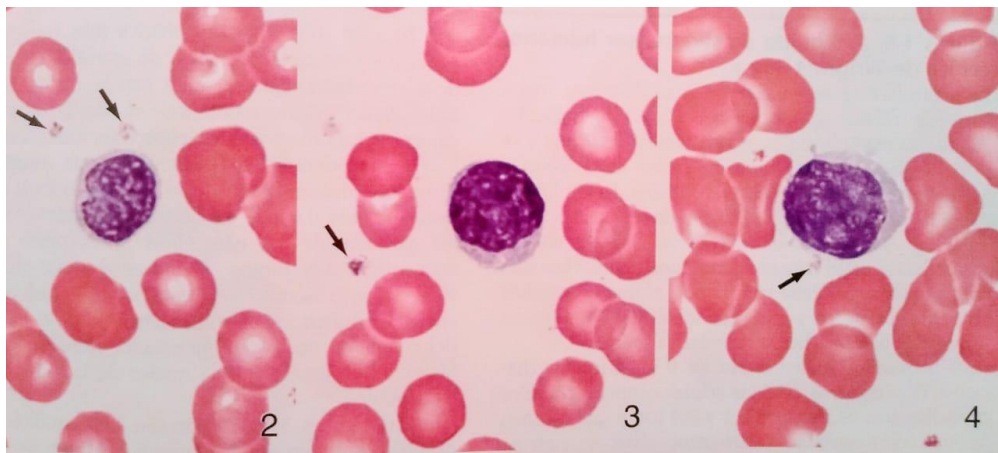


Ilustración 13 Extendido de sangre, linfocito humano, técnica de Wright 1800x⁶

En el linfocito mediano el citoplasma es más abundante, el núcleo es más grande y menos heterocromático. (*Ilustración 14*).⁶

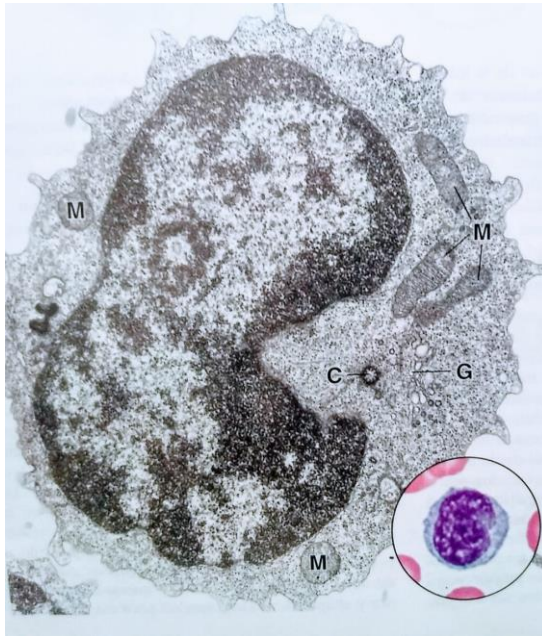


Ilustración 14 Microfotografía de un linfocito mediano⁶

En el organismo hay tres tipos de linfocitos distintos desde el punto de vista funcional: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK.⁶

- Los linfocitos T, que tienen una vida media prolongada y participan en la inmunidad mediada por células, expresan en su superficie las proteínas marcadoras CD2, CD3, CD5 y CD7, pero se subclasifican según tengan o no las proteínas CD4 y CD8. Los linfocitos T CD4⁺ poseen el marcador CD4 y reconocen antígenos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II). Los linfocitos CD8⁺ tienen el marcador CD8 y reconocen antígenos unidos a moléculas del MHC I.⁶
- Los linfocitos B tienen una vida media variable y participan en la producción de anticuerpos circulantes. En la sangre los linfocitos B maduros expresan IgM e IgD en su superficie, lo mismo que moléculas del MHC II. Sus marcadores específicos son CD9, CD19, CD20 y CD24.⁶

- Los linfocitos NK son programados durante su desarrollo para que destruyan ciertas células infectadas por virus y algunos tipos de células de tumores. Dado que las células NK contienen varios gránulos citoplasmáticos grandes bien visibles con el microscopio óptico, también reciben el nombre de linfocitos granulares grandes (LGL, Large granular lymphocyte). Entre sus marcadores específicos se encuentran CD16, CD56 y CD94.⁶

En la sangre humana del 60 al 80% de los linfocitos corresponden a linfocitos T maduros mientras que del 20 al 30% corresponden a linfocitos B maduros. Alrededor del 5 al 10% de las células carecen de los marcadores superficiales asociados a los linfocitos T o B. Estas células son los linfocitos NK y las poco comunes células madre hemopoyéticas circulantes.⁶

Se han identificado tres tipos muy diferentes de linfocitos T: citotóxicos, coadyuvantes (helper) y supresores.⁶

Las actividades de los linfocitos citotóxicos, coadyuvantes o cooperadores (helper) y supresores son mediadas por moléculas ubicadas en su superficie.⁶

- Linfocitos T CD8+. Son las células efectoras primarias en la inmunidad mediada por células. Los linfocitos CD8+ citotóxicos solo reconocen los antígenos unidos a las moléculas del MHC I. Luego de la unión del TCR al complejo antígeno-molécula de HMC I del linfocito T CD8+ citotóxico secreta linfocinas y perforina que producen canales iónicos de la membrana de la célula infectada o neoplásica y la conducen a la lisis. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos desempeñan un papel importante en el rechazo de los aloinjertos y en la inmunología de los tumores.⁶
- Linfocitos T CD4+ coadyuvantes. Son decisivos para la inducción de una respuesta inmunitaria frente a un antígeno extraño. El antígeno unido a las moléculas del MhC II es reconocido por células presentadoras de antígeno, como los macrófagos, a un linfocito T CD4+ coadyuvante. La

unión del TCR al complejo antígeno-MHC II activa al linfocito T CD4+ coadyuvante. Posteriormente este linfocito activado produce interleucinas (sobre todo IL-2), que actúan en forma autocrina para estimular la proliferación y la diferenciación de más linfocitos T CD4+ coadyuvantes. Las células recién diferenciadas sintetizan y secretan linfocinas que afectan tanto la función como la diferenciación de los linfocitos B, T y NK.⁶

- Linfocitos T CD45RA+ supresores o CD8+ citotóxicos. Disminuyen o suprimen la formación de anticuerpos por los linfocitos B. También inhiben la cantidad de linfocitos T de iniciar una respuesta inmunitaria mediada por células. Los linfocitos T supresores o citotóxicos también actuarían en la regulación de la maduración celular eritroide en la médula ósea.⁶

3.2.5. MONOCITOS.

Los monocitos son los precursores de las células del sistema fagocítico mononuclear. Los monocitos son los leucocitos más grandes en el extendido de sangre (en promedio tienen 18µm de diámetro). Se movilizan desde la médula ósea hacia los demás tejidos, en donde se diferencian en los diversos fagocitos, como por ejemplo los macrófagos del tejido conjuntivo (histiocitos), osteoclastos, macrófagos alveolares, macrófagos perisinusoidales hepáticos (células de Kupffer) y macrófagos de los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea entre otros. Los monocitos permanecen en la sangre por sólo unos 3 días.⁶

El núcleo del monocito posee típicamente una escotadura más profunda que la del linfocito (*Ilustración 15 y 16*). A la altura de la escotadura está el centro celular en donde se encuentran los centríolos y un aparato de Golgi bien desarrollado.⁶

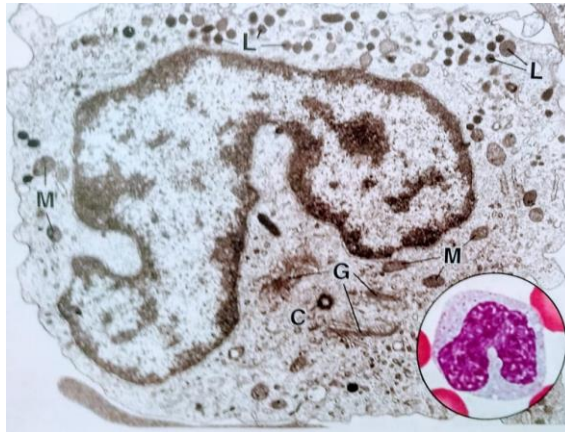


Ilustración 15 Microfotografía electrónica de un monocito maduro humano⁴

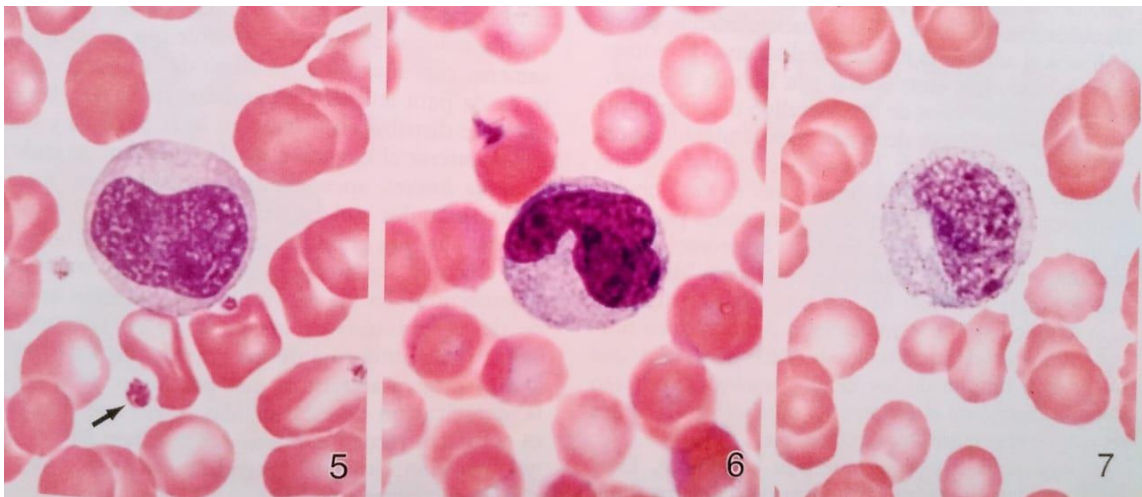


Ilustración 16 Extendido de sangre, monocito humano, técnica de Wright 1800x⁴

Los monocitos se transforman en macrófagos, que actúan como células presentadoras de antígenos del sistema inmunitario.⁶

Los monocitos también entran en el tejido conjuntivo como respuesta secundaria a la lesión hística. En el mismo sitio de la lesión se transforman en macrófagos que fagocitan detritos celulares e hísticos, fibrina, bacterias residuales y neutrófilos muertos. Al mismo tiempo los macrófagos se tornan activos en el sitio inflamado, los fibroblastos cercanos a ese sitio acrecientan su actividad y las células mesenquimáticas indiferenciadas en la adventicia de los vasos pequeños locales comienzan a dividirse y diferenciarse en

fibroblastos y miofibroblastos que secretan las fibras y la sustancia fundamental necesaria para reparar la lesión.⁶

3.3. TROMBOCITOS.

Los trombocitos o plaquetas derivan de grandes células poliploides (células cuyos núcleos poseen múltiples juegos de cromosomas) situadas en la médula ósea que se llaman megacariocitos (*Ilustración 17*). Al abandonar la médula ósea las plaquetas circulan en los vasos como estructuras discoideas de unos 2 a 3µm de diámetro. La parte central, teñida con mayor intensidad, se llama cromómero o granulómero, mientras que la periferia, mucho más pálida, se conoce como hialómero. La vida media de las plaquetas es alrededor de 10 días.⁶

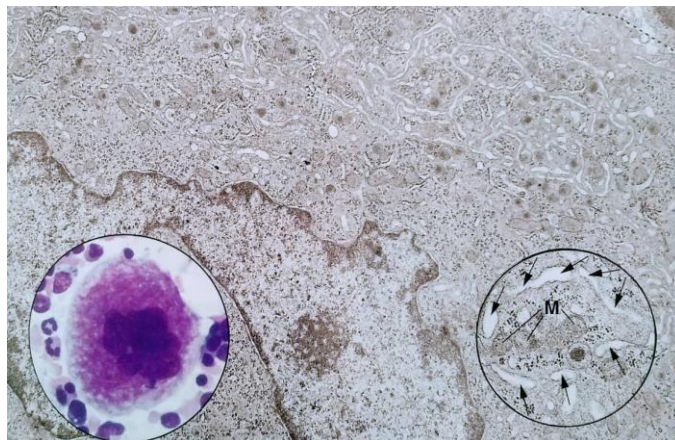


Ilustración 17 Fotomicrografía óptica y electrónica de un megacariocito⁴

Desde el punto de vista estructural las plaquetas pueden dividirse en cuatro zonas según su organización y su función.⁶

Con el MET se comprueba que el citoplasma plaquetario tiene una organización estructural que permite dividirlo en cuatro zonas (*Ilustración 18*).⁶

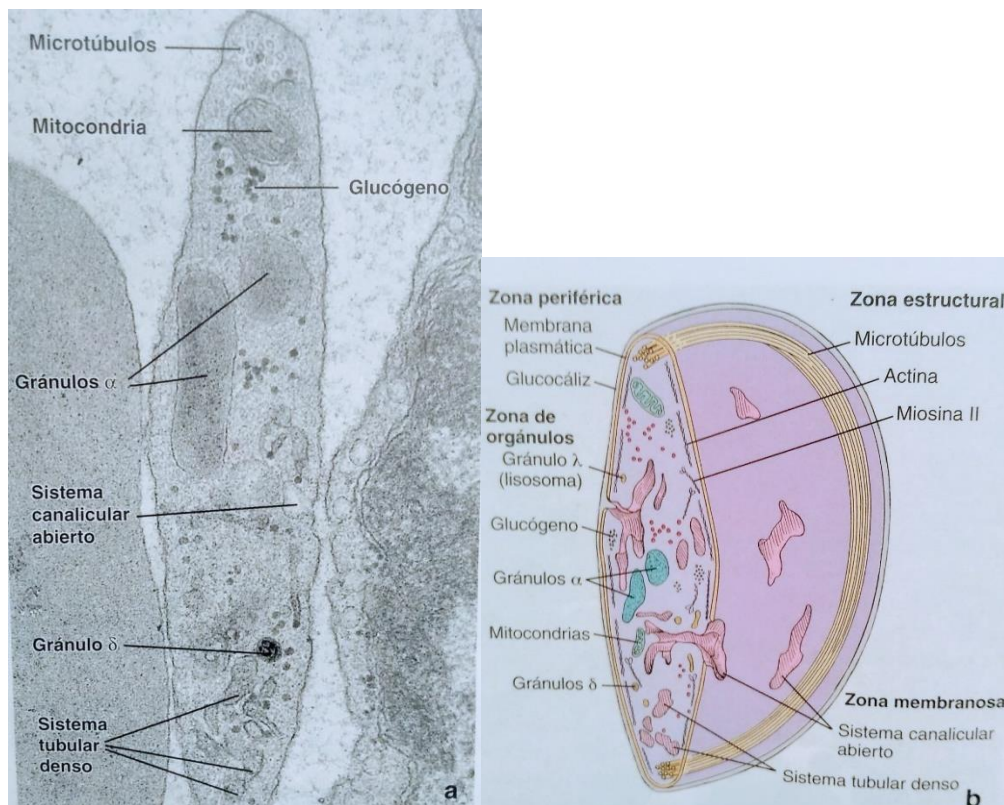


Ilustración 18 Fotomicrografía electrónica y diagrama de una plaqueta⁴

- Zona periférica. Esta zona consiste en la membrana celular cubierta por una gruesa capa superficial de glucocáliz. El glucocáliz está compuesto por glucoproteínas, glucosaminoglucanos y varios factores de la coagulación adsorbidos desde el plasma sanguíneo.⁶
- Zona estructural. Esta zona está compuesta por microtúbulos, filamentos de actina, miosina y proteínas fijadoras de actina (ABP) que forman una red de sostén para la membrana plasmática. Justo por debajo de la red de filamentos de actina están los microtúbulos que se reúnen en un haz de 8 24 unidades. Los microtúbulos se hallan dispuestos en orden circunferencial y tienen como función mantener la forma del disco de la plaqueta.⁶
- Zona de orgánulos. Es el centro de la plaqueta y contiene mitocondrias, peroxisomas, partículas de glucógeno y por lo menos tres tipos de

gránulos dispersos en el citoplasma. Los más abundantes son los gránulos α (300 a 500 nm de diámetro), que contienen principalmente fibrinógeno, factores de coagulación, plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno y factor de crecimiento derivado de plaquetas. Los gránulos δ , menos abundantes, más pequeños y de una densidad mayor, contienen principalmente adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), serotonina e histamina que facilitan la adhesión plaquetaria y la vasoconstricción en el sitio de la lesión vascular. Los gránulos λ son semejantes a los lisosomas que se hallan en otras células y contienen varias enzimas hidrolíticas. El contenido de los gránulos λ actúa en la reabsorción del coágulo durante las etapas avanzadas de la reparación vascular.⁶

- Zona membranosa. Esta zona está compuesta por dos canales membranosos. El sistema canalicular abierto (OCS), el primer tipo, es un resto rudimentario de los canales de demarcación plaquetaria y consiste sólo en la membrana que no participó en la subdivisión del citoplasma del megacariocito.⁶

Las plaquetas intervienen en varios aspectos de la hemostasia (detección de la hemorragia). Inspeccionan constantemente el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos en busca de fisuras o roturas. Cuando la pared de un vaso sanguíneo se lesiona o se rompan las plaquetas se adhieren al tejido conjuntivo expuesto en el sitio dañado.⁶

4. LEUCEMIA

El término leucemia se deriva de las palabras griegas “leucos” blanco y “heima” sangre, que se refiere al exceso de glóbulos blancos en la sangre del cuerpo.²

La leucemia es una de las discrasias sanguíneas más frecuentes en niños, en su forma linfocítica aguda, pero que también afecta a la población adulta y de la tercera edad, tanto en formas agudas y crónicas dependiendo de la estirpe celular afectada. Representa varios tipos de neoplasias derivadas de las células madre hematopoyéticas. La enfermedad comienza con la transformación maligna de una de las células madre, que inicialmente prolifera en la médula ósea y eventualmente se desborda hacia la sangre periférica del paciente afectado. Los problemas surgen cuando las células leucémicas desplazan a las células de defensa normales y a los precursores de eritrocitos.⁷

4.1. ETIOLOGÍA.

En la mayoría de las leucemias aún se desconoce su origen, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento. Por lo que se citaran los factores de riesgo más estudiados.⁷

Las leucemias son probablemente el resultado de una combinación de factores ambientales y genéticos. Ciertos síndromes están asociados con un mayor riesgo. Dentro de los que se incluyen.⁷

- Síndrome de Down.
- Síndrome de Bloom.
- Neurofibromatosis tipo I.
- Síndrome de Schwachman.
- Síndrome de ataxia-telangiectasia.
- Síndrome de Klinefelter.
- Anemia de Fanconi.

- Síndrome de Wiskott-Alfrich.

Factores de riesgo genéticos: En la patogénesis de las leucemias están involucradas mutaciones e hiper expresión de oncogenes. El en el 80% de los pacientes con leucemia mielógena crónica se observa translocación cromosómica entre los cromosomas 9 y 22, conocida habitualmente como cromosoma Filadelfia (t[9:22]). Esta translocación provoca la yuxtaposición del proto-oncogén c-abl del cromosoma 9 a una región del cromosoma 22 rica en puntos de ruptura (bcr). El oncogén híbrido resultante de la translocación participa en el mecanismo de la carcinogénesis.¹

Este gen se transcribe continuamente y el producto proteico resultante, una tirosina quinasa, provoca la proliferación de tales mecanismos incontrolada de las células leucémicas. Se ha detectado una variedad de otras alteraciones genéticas en las células madre de la médula ósea, asociado con el síndrome de mielodisplasia, un grupo de trastornos que parecen representar etapas tempranas en la evolución de leucemias mieloide aguda. A medida que las alteraciones genéticas se acumulan en las células madre, aumentan las posibilidades de que el paciente desarrolle leucemia.⁷

Factores de riesgo ambientales: Algunos agentes ambientales están asociados con un mayor riesgo de leucemia, pero se cree que su contribución general al problema de la leucemia es menos del 5%. La exposición a pesticidas, benceno y químicos similares al benceno se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar leucemia. También se ha implicado a la radiación ionizante; esto se documentó por el aumento de la frecuencia de leucemia mieloide crónica en los supervivientes de las explosiones de bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki durante la segunda guerra mundial. También se ha demostrado que los virus producen leucemia, aunque esto no es un hallazgo común. El más estudiado es el retrovirus conocido como virus de la

leucemia/linfoma de células T humanas tipo 1 (HTLV-1), que se transmite por sangre contaminada de personas infectadas a no infectadas. Este virus puede causar una forma relativamente rara de malignidad de los linfocitos T, que puede presentarse como una leucemia o un linfoma no Hodgkin. La mayoría de los casos se han identificado en partes del Caribe, África central y el suroeste de Japón.⁷

4.2. ANTECEDENTES.

Aunque Galeno utilizó la palabra “cáncer”, no hay evidencia de que en esa época se conocieran las neoplasias hematológicas. En realidad, las primeras observaciones de los eritrocitos las hizo van Leeuwenhoek en 1674, en tanto que los glóbulos blancos los describió el anatomista francés Joseph Lieutaud en 1749, a los que llamó globuli albicantes, un cuarto de siglo antes que el prestigioso anatomista inglés William Hewson describiera el linfocito en 1774. Hacia el mismo año de 1749, Senac describió los “glóbulos blancos del pus”. De esta manera, el pus y la inflamación eran los conceptos imperantes en la hematología hasta la primera parte del siglo XIX y, en realidad, no hay una sólida evidencia de casos clínicos descritos que satisficieran la descripción de leucemia antes de ese siglo.⁸

Un cambio de rumbo en la hematología ocurrió en 1845, cuando John Bennett, en Edimburgo, realizó la necropsia de John Menteith, un paciente de 28 años con un tumor esplénico que falleció; Bennett se refirió luego a este paciente como “un caso de hipertrofia del bazo e hígado en el que la muerte tuvo lugar por supuración de la sangre”. Concluyó que toda la sangre estaba afectada y que el paciente había sufrido una transformación dentro de su sistema sanguíneo, y no una inflamación. En su informe dibujó por vez primera las células malignas de un individuo con leucemia.⁸

Probablemente este sujeto sufría una leucemia granulocítica crónica (LGC). Es en el artículo de Bennett, publicado en el *Edinburgh Medical and Surgical*

Journal, que la leucemia se reconoció por primera vez como una entidad independiente. Resulta interesante que en el mismo número de la revista, Craige publicó un caso similar al de Bennett, aunque menos detallado en su descripción patológica.⁸

Rudolph Virchow, en Berlín, publicó el segundo caso de leucemia, el de una mujer de 50 años con una enfermedad crónica y crecimiento del bazo, que murió cuatro meses después. Durante la necropsia, Virchow encontró en todos los vasos sanguíneos lo que describió como una sustancia semejante al pus, con células con características morfológicas correspondientes a una leucemia linfocítica crónica (LLC). El informe de Virchow apareció en noviembre de 1854, sólo seis semanas después del de Bennett.⁸

El término “sangre blanca” lo usó por primera vez en 1729 Beal y después Lower en 1749. Virchow introdujo el término “leucemia” después de publicar su segundo caso en 1847, en tanto que Bennett prefería emplear el término “leucocitemia”. El mismo Virchow informó un tercer caso en 1849, el de un paciente con gran esplenomegalia, y concluyó que había dos tipos de la enfermedad, la esplénica y la linfática, según fuera el sitio de origen; hoy se sabe que corresponden a la LGC y la LLC, respectivamente. El primero que utilizó el microscopio para el diagnóstico de leucemia en un paciente vivo fue Henry Fuller, el año siguiente al de las descripciones de Bennett y Virchow, 1846, en el Hospital St. George de Londres. Fue el mismo Henry Fuller quien describió por vez primera la leucemia de la infancia en 1850. El caso correspondió a una niña de nueve años, con ocho meses de evolución, hemorragia gingival, hipertrofia de las encías, esplenomegalia y “leucocitemia”, con glóbulos blancos grandes y de tamaño variable.⁸

La primera serie de pacientes con leucemia la describió Bennett en 1852 y consistió en 35 casos. El primer caso de leucemia en América lo notificó en Filadelfia G. B. Wood en 1852. Aunque ni Bennett ni Virchow conocían la causa, origen o mecanismo de la leucemia, fueron capaces de separar y

distinguir sus datos clínicos y reconocerla como una entidad independiente y diferente de los “corpúsculos del pus”, es decir, de la leucocitosis que acompaña a los procesos infecciosos.⁸

En 1854 inició una controversia acerca de la prioridad en el descubrimiento entre Bennett y Virchow, impulsada por sus respectivos seguidores. En 1858, Virchow terminó con la polémica, cuando afirmó públicamente que la enfermedad la había identificado Bennett poco antes que él.⁸

En 1857, Friedrich Würzburg usó por primera ocasión el término leucemia aguda (LA) para describir la enfermedad de un paciente de 46 años que falleció después de sólo seis semanas de evolución. En 1868, Ernst Neumann informó los cambios en la médula ósea (MO) en la leucemia y estableció una relación entre la fuente de la sangre y la MO. Neumann efectuó dos aportaciones fundamentales al estudio de la hematopoyesis: que las células de la sangre se originan en la MO y que la hematopoyesis es un proceso continuo. Hacia 1870, Neumann publicó su trabajo más extenso en el que describió de manera detallada las células de MO. Dos años después, en 1872, concluyó que la leucemia era una enfermedad de la médula ósea. Sus estudios lo llevaron a concluir en 1878 que había dos tipos de leucemia, la esplénica (LGC) y la linfática (LLC). Por la misma época, Giulio Bizzozero, entonces de 22 años, descubrió en Pavia que los eritrocitos no nucleados se derivaban de eritrocitos nucleados en la MO y que la formación de glóbulos blancos tenía también lugar en la misma médula. Bizzozero continuó trabajando en hematología y en 1882 identificó la plaqueta. En 1877 se experimentó un gran avance, contribución de un joven estudiante de 24 años, Paul Ehrlich, quien desarrolló un método de tinción triácida, capaz de distinguir por vez primera entre el núcleo, el citoplasma y los demás componentes celulares, como los gránulos.⁸

Ehrlich introdujo el término acidófilo (eosinófilo), basófilo y neutrófilo para describir los tres tipos de granulocitos. La disponibilidad de estas tinciones ayudó a simplificar la clasificación de las leucemias en dos grandes grupos, el

mieloide, de células de la MO, y el linfoide, de células no granulosas. Otro de los grandes logros de Ehrlich fue describir por primera vez la existencia de una célula ancestral en la serie hematopoyética, que corresponde a la primera referencia de una célula madre o progenitora o tallo de la médula ósea. Ehrlich sostuvo que la leucemia era una enfermedad primaria del sistema hematopoyético y, con ayuda del microscopio y sus novedosos métodos y técnicas de tinción, inauguró toda una nueva época en la hematología.⁸

En 1900, otro gran hematólogo, Naegeli, realizó un descubrimiento impresionante, el de una célula que llamó mieloblasto y demostró ser un ancestro de los granulocitos. De igual modo, Naegeli comprobó que el linfoblasto es la célula de la que se derivan los linfocitos. Fue aún más allá al afirmar que era posible distinguir en la sangre periférica entre las dos células ancestrales, el mieloblasto y el linfoblasto, para efectuar el diagnóstico de leucemia aguda. Entonces, hacia finales del siglo XIX, ya se había descrito el origen de la sangre; se habían descubierto los medios y técnicas para identificar las distintas células sanguíneas y algunos de sus precursores inmediatos; las dos grandes estirpes celulares se habían establecido y ya se había descrito la clasificación de los diferentes tipos de leucemia. Lo que faltaba eran formas terapéuticas eficaces para las recién identificadas variedades de leucemia.⁸

De manera inicial se aceptaba que la leucemia, al igual que la anemia perniciosa, era una enfermedad para la que no existía cura. Sólo se indicaban medidas de mantenimiento y paliativas muy rudimentarias, como hierro para la anemia, opiáceos para el dolor y yodo como bactericida externo. A este limitado arsenal se agregó luego el arsénico, primero como la solución de Fowler, consistente en trióxido de arsénico al 1%, y luego la de Lissauer, en 1865, para tratar a una mujer con LGC, tras advertir que ambas series, la eritrocitaria y la leucocitaria, resultaban afectadas. James Blundell, en Londres, ya había descrito muchos aspectos de la transfusión sanguínea entre

seres humanos; en consecuencia, dado que la leucemia era una enfermedad de la sangre, la transfusión sanguínea también se intentó como una forma terapéutica, pero sin éxito. El primer caso de leucemia tratado con transfusión lo publicó Callender en 1873 en el Hospital St. Bartolomew en Londres. Poco después en el Hospital Pediátrico de la misma ciudad se llevó a cabo la segunda transfusión en una niña con leucemia y púrpura, con desenlace letal por hemorragia incontrolable.⁸

En 1895, Wilhelm Roentgen descubrió los rayos X, que también se usaron, sin éxito, para tratar la leucemia. La epidemiología de la leucemia se empezó a estudiar formalmente en Chicago en 1915, cuando Churchill notificó el caso de un grupo de 15 pacientes pediátricos, con evolución corta, de días a meses, en los casos agudos y un margen de edad de cinco meses a 10 años. Dos años después, en 1917, Gordon Ward analizó una serie de 1 457 casos de todo tipo de leucemias e identificó la LA como enfermedad primordialmente de la infancia, con mayor incidencia en los niños menores de cinco años de edad, y sin ninguna evidencia de un origen infeccioso, lo que acabó con esa noción. Aubertin, en París, publicó el primer informe del desarrollo de un grupo de casos de leucemia mieloide aguda (LMA) en cuatro adultos en 1923. En el decenio siguiente se llevaron a cabo dos avances notables, la técnica de la aspiración de médula ósea del esternón, en 1927, por Arinkin, en Leningrado, seguida en 1933 por el análisis de la biopsia de la médula, contribución de R. P. Custer.⁸

Tan desesperada era la situación del tratamiento de la leucemia en la primera mitad del siglo XX que Maxwell Wintrobe, el gran hematólogo de Filadelfia, escribió en 1945: “no existe tratamiento específico para la leucemia”. En 1947 se efectuó la exsanguinotransfusión como una maniobra desesperada, que posibilitó la remisión de la leucemia aguda por varios meses, hasta entonces desconocida.⁸

El largo camino hacia la quimioterapia inició como resultado de la Segunda Guerra Mundial, consecuencia del trabajo efectuado por un brillante grupo de investigadores formados durante ese conflicto bélico. Todo comenzó cuando se observó que el gas mostaza, usado como arma química, causaba leucopenia grave, lo que condujo al estudio de las mostazas nitrogenadas en la LA, que resultaron más eficaces en los linfomas. En Inglaterra se desarrollaron después los alquilantes, como el busulfán, que aún se emplea en la LGC, el clorambucilo en la LLC y el melfalán en el mieloma. Casi al mismo tiempo, en 1943, se observó que el recién sintetizado ácido fólico estimulaba el crecimiento de las células leucémicas, por lo que se diseñó laterapia con antifólicos, llevada a cabo por la compañía Lederle, que sintetizó la aminopterina, con considerable éxito terapéutico. Después, Sydney Farber, de la Escuela de Medicina de Harvard, utilizó la aminopterina primero y el metotrexato después en el tratamiento de la LA entre 1947 y 1949, y demostró por primera ocasión que la remisión era posible en la LA. El mismo Farber descubriría la utilidad de los esteroides en la LLA, sobre todo la prednisona, en 1949. En 1951, Elion descubrió la 6-mercaptopurina para el tratamiento de la LA, con la cual inició una serie de éxitos en el tratamiento de las leucemias que continúa en la actualidad.⁸

4.3. EPIDEMIOLOGÍA.

En México durante el 2017, de cada 100 egresos hospitalarios por cáncer (tumores malignos), en la población de 0 a 19 años de edad, 73 son en tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados. Como parte de esta clasificación se encuentra la leucemia linfoide que, por sí sola, representa 61% (24 851) del total de egresos por cáncer (40 679) en este grupo de población.⁹(*Tabla 1*)⁹

Tabla 1

Porcentaje de morbilidad hospitalaria de los principales tumores malignos en la población de 0 a 19 años de edad según sexo 2017

Principales tumores malignos	Total	Hombres	Mujeres
Tejidos linfoides, hematopoyéticos o tejidos relacionados	73	73	73
Sistema nervioso	6	6	7
Hueso o cartilago	5	5	4
Tejido conectivo y blando	3	3	3
Órganos digestivos	2	2	1

Nota: Se utilizó la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), códigos C00 a C97x.

Fuente: SALUD. Dirección General de Información en Salud (DGIS) (2020). Egresos hospitalarios sectorial, 2017. Base de datos.

Por tipo de tumor maligno, la leucemia es la principal causa de muerte en la población con menos de 15 años (51% en hombres y 56% en mujeres) y en los jóvenes de 15 a 29 años (33% en hombres y 32% en mujeres).⁹ (*Tabla 2*)⁹

Tabla 2

Distribución porcentual de defunciones de los principales tumores malignos por grupos de edad (0 a 14 años y 15 a 29 años) y sexo 2019

Principales causas de muerte en hombres		Principales causas de muerte en mujeres	
De 0 a 14 años	100	De 0 a 14 años	100
Leucemia	51	Leucemia	56
Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	18	Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	15
Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	4	Tumor maligno del hígado y de las vías biliares intrahepáticas	3
Linfoma no Hodgkin	3	Linfoma no Hodgkin	3
Otras causas de tumores malignos	24	Otras causas de tumores malignos	23
De 15 a 29 años	100	De 15 a 29 años	100
Leucemia	33	Leucemia	32
Linfoma no Hodgkin	6	Tumor maligno del cuello del útero	9
Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	5	Tumor maligno de las meninges, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central	7
Tumor maligno del estómago	3	Tumor maligno del ovario	6
Otras causas de tumores malignos	53	Otras causas de tumores malignos	46

Para el 2020, la sociedad Estadounidense del Cáncer estimó la distribución de casos nuevos en EE. UU. Por tipo de leucemia de la siguiente manera.¹⁰

- Leucemia mieloide aguda (LMA): 33%.
- Leucemia linfoblástica aguda (LLA): 10%.
- Leucemia mieloide crónica (LMC): 14%.
- Leucemia linfocítica Crónica (LLC): 35%.
- Otras leucemias: 8%.

Las tasas de incidencia actuales de LMA son 2,7 por 100.000, con una mediana de edad de presentación de 65 años. Es el tipo más común de leucemia aguda en adultos, con una incidencia ligeramente mayor en hombres de ascendencia europea. Por el contrario, la anemia promielocítica aguda (APL o APML) es un subtipo más inusual, más común en las poblaciones

latinas o hispanas, y estos pacientes suelen ser más jóvenes. Todos los demás tipos de LMA tienden a seguir la distribución de edad bimodal típica, con un pequeño aumento en los bebés con un aumento constante después de los 35 años y la mayor incidencia en los ancianos.¹¹

La LLA es la enfermedad neoplásica más frecuente en niños, con un pico temprano a los tres a cuatro años de edad. La incidencia en adultos varía entre 0.7 y 1.8/100 000 habitantes por año, un poco más alta en adultos jóvenes (1-1.5 para el grupo de 15-24 años) y después desciende, sólo para aumentar de nuevo hasta 2.3 en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de los subtipos inmunitarios, citogenéticos cambia con la edad.¹²

A pesar de que se requieren múltiples mutaciones genéticas para desarrollar leucemia, los estudios epidemiológicos nos han demostrado que ciertos grupos tienen un mayor riesgo de desarrollar tipos mieloides o linfoides. Estos pacientes incluyen aquellos con ciertas anomalías cromosómicas (p. Ej., Anemia de Fanconi), exposición a ciertos medicamentos o toxinas, radiación o aquellos con síndromes mielodisplásicos, como policitemia vera.¹¹

A continuación, se muestra una gráfica estadística del panorama mundial de las leucemias.¹³ (*tabla 3*)¹³

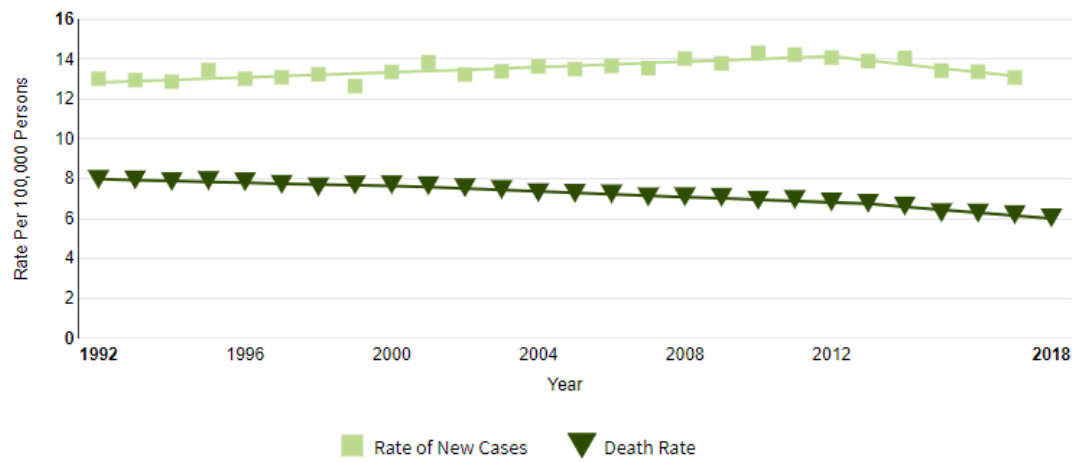
Tabla 3

At a Glance

Estimated New Cases in 2020	60,530
% of All New Cancer Cases	3.4%

Estimated Deaths in 2020	23,100
% of All Cancer Deaths	3.8%

5-Year Relative Survival
63.7%
2010–2016



5. TIPOS DE LEUCEMIA

La clasificación actual de la leucemia es compleja y se encuentra detallada en la clasificación de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides de la Organización Mundial de la Salud. Esta reconoce distintos subtipos según la célula de origen (mieloide o linfoides) y el estadio de diferenciación. El criterio de la clasificación es histológico y se basa en la similitud entre las células leucémicas y las células normales (mieloides vs linfoides) y el curso clínico de la enfermedad (aguda vs crónica).

5.1. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

La leucemia mieloide aguda (LMA) es la neoplasia mieloide más frecuente en adultos, su incidencia se incrementa de forma importante en personas mayores de 65 años. En el desarrollo de ésta se produce una pérdida de la respuesta a reguladores normales de la proliferación celular de la médula ósea, que lleva a un incremento acelerado de la población de células hemáticas inmaduras que desplazan a la población celular normal con la consecuente falla medular, además producen infiltración extramedular como puede ser el bazo, hígado, piel, encía y sistema nervioso central.¹⁴

La frecuencia de la leucemia mieloide aguda es mayor en hombres (56%) que en mujeres. En México el cáncer ocupa los primeros lugares como causa de muerte y la leucemia aguda corresponde al 4.2% de éstas. (Compendio del Riesgo Histopatológico de Neoplasias en México 2002).¹⁴

5.2. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmadura, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal.¹⁵

A pesar de que la presentación clínica es variable, la manifestación inicial es insidiosa, generalmente en un lapso menor de 4 semanas. Los síntomas reflejan la falla medular condicionada por la invasión de células leucémicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia). Cerca de la mitad de los pacientes cursan con procesos infecciosos al diagnóstico. En la población del Hospital General de México, se registró el síndrome anémico en alrededor del 78% de todos los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35%.¹⁵

La infiltración masiva (síndrome infiltrativo) de los blastos puede producir dolor óseo y artralgias. Cerca de la mitad de los pacientes presenta hepatomegalia y esplenomegalia.¹⁵

De acuerdo al Registro Epidemiológico de las Neoplasias Hemato-Oncológicas realizado en el 2002, se registraron alrededor de 10,400 casos nuevos, correspondiendo las LLA al 9.6% del total de las neoplasias malignas diagnosticadas en el año. (Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002).¹⁵

Tiene una incidencia entre 4-5 por 100,00 habitantes entre los 2 y 4 años de edad, disminuye durante la infancia tardía, la adolescencia y adultos jóvenes, para hacer un pequeño pico después de los 50 años (1/100,00 habitantes). Predomina en el sexo masculino.¹⁵

5.3. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

La leucemia mieloide crónica es una neoplasia mieloproliferativa de naturaleza clonal originada de las células madre hematopoyéticas, caracterizada por la existencia de una traslocación genética entre los cromosomas 22 y 9 (denominado cromosoma filadelfia FH). Esta traslocación resulta en un oncogén llamado BCR-AB (Breakpoint cluster región-Abelson murine leukemia), que codifica una oncoproteína (p210 y más raramente, p190 y

p230), conocida como tirosina cinasa que activa una serie de vías de transducción de señales que afectan el crecimiento y supervivencia de las células hematopoyéticas, donde se incrementa la proliferación, afecta la diferenciación y bloquea la apoptosis de las mismas.¹⁶

En México, las leucemias en general representan 4% (6,325 casos) de incidencia de todos los cánceres, con modalidad de 5% (4,264 casos) y prevalencia a 5 años de 2% (6,100), reportado en el GLOBOCAN 2012 (Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012).

Tabla 4

	Incidencia	Mortalidad	Prevalencia a cinco años
Hombres adultos (quinto lugar de incidencia de leucemia mieloide crónica y sexta causa de muerte de todos los cánceres)	5% (3,363 casos)	6% (2,280 casos)	2% (3,105 casos)
Mujeres adultas (séptimo lugar de incidencia de leucemia mieloide crónica y octava causa de muerte de todos los cánceres)	4% (2,962 casos)	5% (1,984 casos)	1% (2,995 casos)
Total (octavo lugar de incidencia de leucemia mieloide crónica y octavo lugar de mortalidad de todos los cánceres)	4% (6,235 casos)	5% (4,264 casos)	2% (6,100 casos)

(Tabla 4).¹⁶

La leucemia mieloide crónica afecta a sujetos alrededor de los 67 años, sin embargo en nuestro país la media de edades es de 40 años.¹⁶

Los síntomas son inespecíficos y no son frecuentes e incluyen: pérdida de peso, astenia, fiebre, diaforesis, dolor en el hipocondrio izquierdo, saciedad temprana y malestar general; en el 40% de los

casos el diagnóstico es fortuito con base en conteos sanguíneos anormales. En la exploración física se encuentra esplenomegalia en más del 50% de los pacientes. En el conteo general de sangre se encuentra leucocitos con basofilia y con granulocitos inmaduros (metamielocitos, mielocitos, promielocitos y mieloblastos). La anemia severa es rara y es frecuente la trombocitosis.¹⁶

5.4. LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos en Occidente. Con poco más de 3,200 casos nuevos en Francia en 2005, su incidencia anual se estima en 3.6 por 100,000 en los varones y 2 por 100,000 en las mujeres. La incidencia aumenta con la edad. La edad media de diagnóstico es de 65 años en los varones y de 72 años en mujeres. Esta enfermedad se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos de aspecto maduro en la sangre, la médula ósea, los ganglios linfáticos, el vaso, el hígado y otros órganos.¹⁶

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y BUCALES DE LA LEUCEMIA.

6.1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Los signos y síntomas relacionados con la leucemia son generalmente el resultado de infiltración maligna de la médula ósea, lo que resulta en una pancitopenia, llamada anemia mieloptísica. Algunas leucemias pueden ser asintomáticas y el diagnóstico se realiza con exámenes de sangre de rutina.¹⁷

Uno de los signos más precoces de la leucemia es la fatiga y el malestar crónicos. Debido a una respuesta mieloptísica de la médula ósea, los leucocitos malignos desplazan al resto de precursores hematopoyéticos, se desarrolla una tendencia a hemorragias petequiales secundaria a trombocitopenia. También es frecuente la anemia en la leucemia. Además del malestar generalizado, el paciente puede presentar fiebre de origen desconocido o infecciones identificables de las vías respiratorias altas o del tracto urinario. Los leucocitos leucémicos no son funcionales, por lo que todo paciente con leucemia se considera inmunocomprometido y es, por tanto, susceptible a diversas enfermedades infecciosas.¹

La fiebre asociada a una infección puede ser el signo inicial de un proceso leucémico. Las infecciones perirectales, neumonía, infecciones del tracto urinario y la septicemia son complicaciones infecciosas frecuentes. Los microorganismos que suelen estar implicados incluyen bacterias gramnegativas, cocos grampositivos y candida.⁷

6.2. MANIFESTACIONES BUCALES.

Las manifestaciones orales de la leucemia incluyen agrandamiento gingival y úlceras orales sangrantes, petequias y palidez de las mucosas; estas surgen tanto en formas agudas como crónicas de todos los tipos de leucemia. Sin embargo, son mucho más frecuentes en estadios agudos.¹

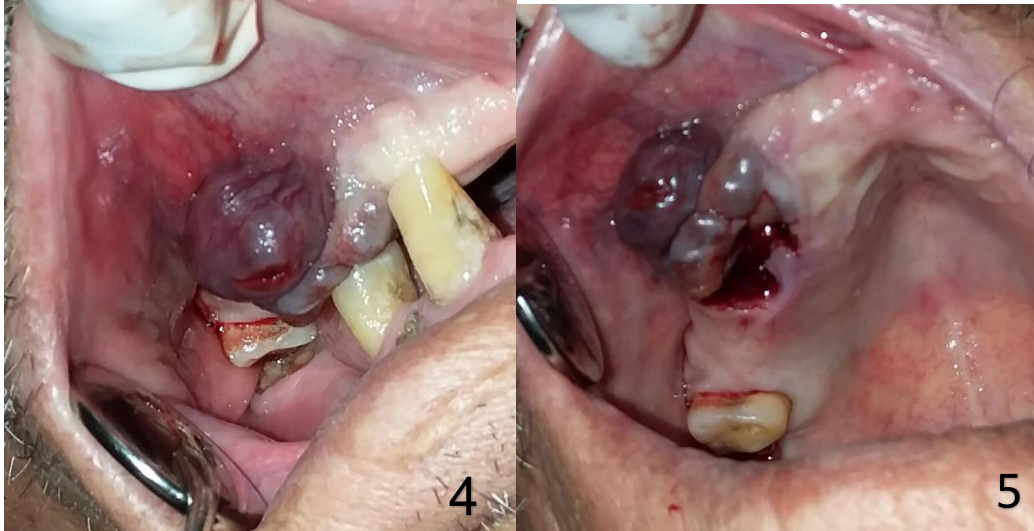
De ahí que, tanto en la LMA como en las LMC, el 10% de los pacientes no tratados presentan agrandamiento gingival, este sobrecrecimiento varía en severidad desde una cobertura dental mínima hasta una completa, afectando la función y la estética.¹ (Fotografías 1,2,3).²⁷

La biopsia de la encía hiperplásica revelará la presencia de un infiltrado leucémico. Se diferencia de la hiperplasia gingival inflamatoria por la presencia de células blásticas mononucleares con atipias citológicas.¹



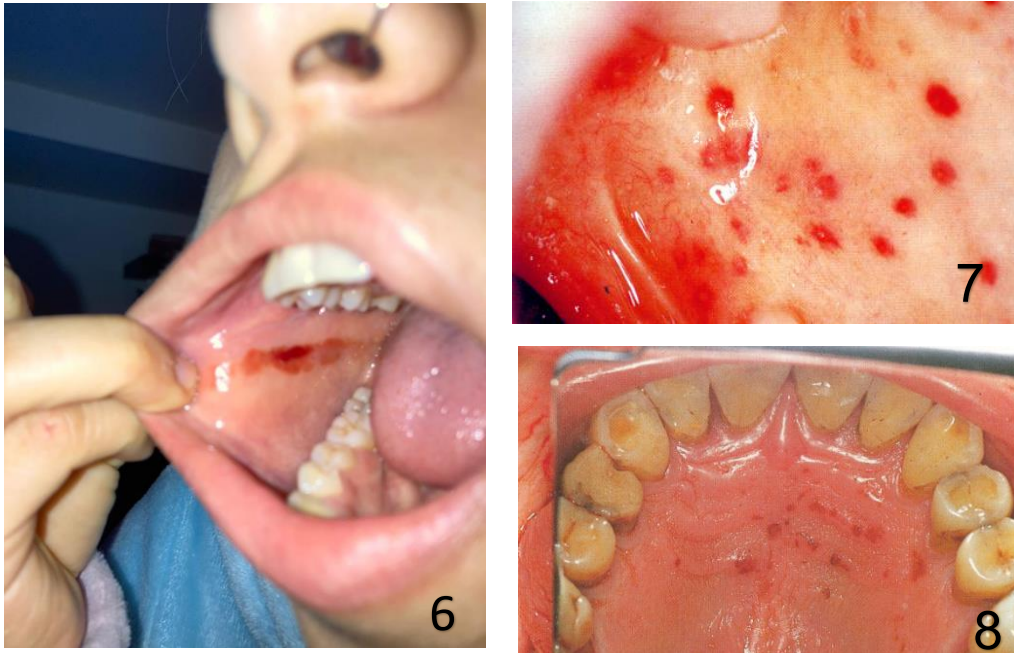
Fotografía intraoral 1, 2, 3. Encía hiperplásica.²⁷

Los pacientes leucémicos también pueden quejarse de hematomas y sangrados espontáneos, problemas causados por la falta de plaquetas en la sangre (trombocitopenia). (fotografías 4, 5). El resultado de la expulsión de megacariocitos de la médula.⁷



Fotografía intraoral 4,5. nódulo eritematoso por trombocitopenia. Cortesía de la Dra. Dolores Carrasco Ortiz.

Pueden observarse hemorragias petequiales del paladar duro y del paladar blando, que puede ir acompañadas de hemorragia gingival espontánea, especialmente con recuentos de plaquetas inferiores a 10.000 a 20.000/mm³.⁷ (fotografías 6, 7, 8)



Fotografías 6, 7, 8. Hemorragias petequiales de mucosa oral y paladar. Cortesía de la Dra. Dolores Carrasco Ortiz

La trombocitopenia puede estar presente en estos pacientes y se ha informado de hemorragia gingival en este contexto. Las complicaciones hemorrágicas graves pueden resultar de hemorragias en el sistema nervioso central o los pulmones.⁷ (Fotografías 9, 10)²⁷

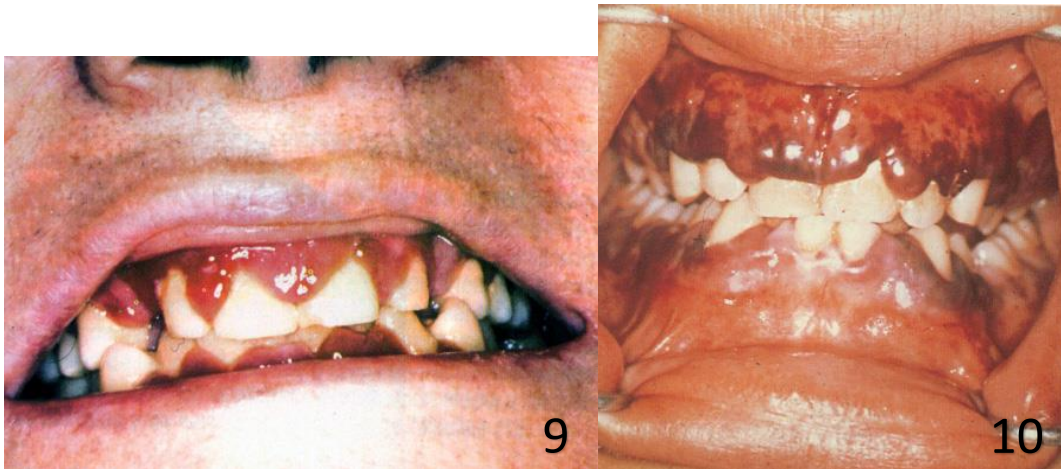


Ilustración 2 Fotografías 9, 10. hiperplasia gingival con trombocitopenia.²⁷

Por lo general, la mucosa gingival es la más afectada debido a las bacterias que normalmente se encuentran alrededor de los dientes.⁷ (fotografía 11, 12)²⁷



Fotografía intraoral 11 y 12. Paciente con hiperplasia gingival, antes y después de limpieza dental²⁷

Las úlceras de la mucosa oral suele estar presente como resultado de la capacidad alterada del huésped para combatir la flora microbiana normal. Por lo que serán más frecuentes las infecciones víricas, bacterianas y micóticas recurrentes (herpes y candidiasis).⁷

Las úlceras neutropénicas que se producen suelen ser lesiones profundas, perforadas, con una base necrótica gris blanquecino. (fotografía 13, 14).²⁷ La candidiasis oral es a menudo una infección oportunista, que afecta de manera difusa la mucosa oral, en lugar de estar confinadas a la mucosa queratinizada, como en los pacientes inmunocompetentes.⁷

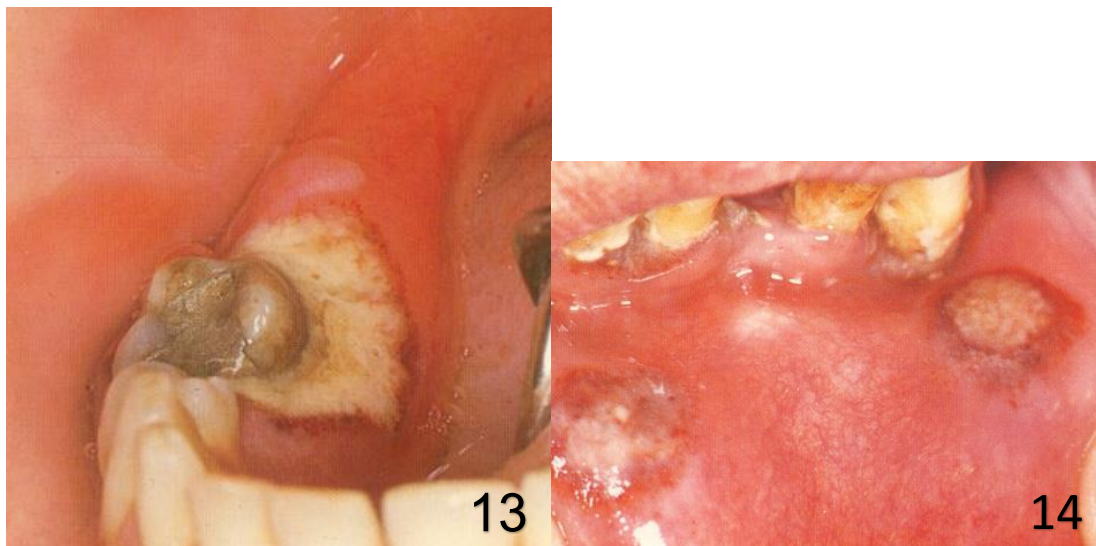


Ilustración 3 Ulceras neutropénicas localizadas en encía alveolar y mucosa labial.²⁷

Ocasionalmente, las células leucémicas se infiltran en los tejidos blandos orales y producen un aumento de volumen difuso, que puede o no ulcerarse.⁷ Esto ocurre con mayor frecuencia con los tipos mielomonocíticos y puede resultar un agrandamiento gingival difuso o un crecimiento prominente similar a un tumor (*fotografía 15*).¹ Otras manifestaciones orales incluyen la infiltración de los tejidos periapicales, simulando una enfermedad inflamatoria periapical tanto clínica como radiográficamente.⁷

Además, en algunos casos se han observado características atípicas, como parestesia del mentón, dolor y movilidad dentaria, labios deshidratados y ampollas hemorrágicas en el dorso anterior de la lengua, mucosa bucal y labial. Otra manifestación oral rara asociada con la LMA es la lesión similar a un noma, que se desarrolla durante la quimioterapia, ya que esto puede inducir agranulocitosis.⁷



Fotografía 15. El nódulo de tejido blando ulcerado del paladar duro representa las células leucémicas que han proliferado en esta área¹

Como efecto adverso de la quimioterapia, afecta el crecimiento de las células normales y la capacidad de las mucosas para regenerarse, favoreciendo la aparición de mucositis. La mucositis oral aparece con frecuencia entre los 5 y 7 días después del inicio de la quimioterapia. Es una inflamación de la mucosa bucal caracterizada por dolor, úlceras, disfagia, odinofagia, disgeusia, eritema, descamación, sangrado y exudados.¹⁸ (Fotografía 16)²⁷



Fotografía 16 Mucositis en la mucosa lingual.²⁷

Para el tratamiento de la mucositis oral se han utilizado diferentes compuestos, entre los que se destacan ungüentos, geles y enjuagues elaborados a partir de sustancias analgésicas, antihistamínicas, anestésicas, agentes antiinflamatorios, bicarbonato sódico, esteroides tópicos, orabase, camomila, clorhexidina, vitamina E, nitrato de plata y capsaicina, entre otros.¹⁸

El sarcoma mieloide o granulocítico es poco común, ya que se han reportado 38 casos en la literatura. Es un tumor maligno extramedular compuesto por células precursoras mieloides inmaduras. Este tumor se asocia fundamentalmente con la leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos y, generalmente, se presenta después del diagnóstico de la enfermedad primaria.¹⁹ (fotografía 17)²⁷

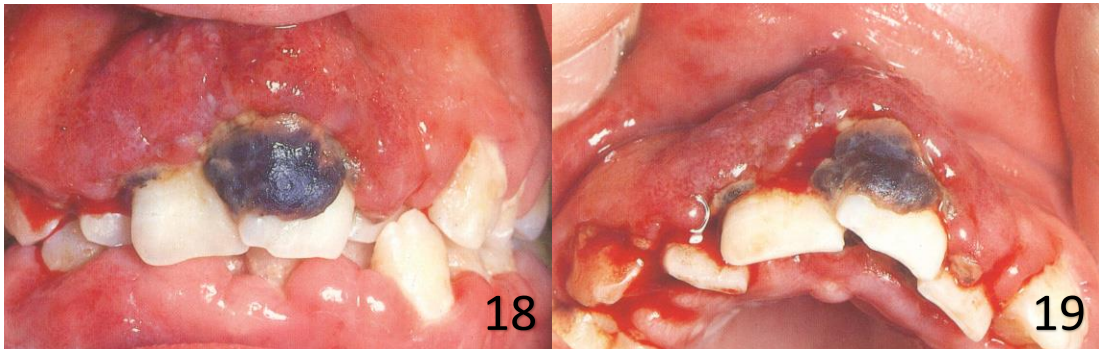


Fotografía 17. Sarcoma mieloide con tejido necrotico.²⁷

A lo largo de la historia, el SM ha recibido varios nombres: cloroma, sarcoma granulocítico y tumor mieloide extramedular. Fue descrito por primera vez por Burns en 1811, quien le concedió el nombre de cloroma, palabra de origen griego que significa “verde”, debido a los altos niveles de la enzima mieloperoxidasa que es la que produce el tono verdoso de este tipo de

tumores. En 1966, Rappaport descubrió que dicha coloración no se encuentra siempre presente, motivo por el que lo denominó sarcoma granulocítico.¹⁹

El SG puede presentarse a cualquier edad, aunque en dos tercios de los casos se manifiestan antes de los cuatro años, asociándose a la LAM en un 3-4,7 % de los casos. La localización más común del SG intraoral es en la encía vestibular.¹⁹ (fotografías 18, 19)²⁷



Fotografías 18, 19. Sarcoma mielóide localizada en la encía vestibular superior.²⁷

La manifestación intraósea es extremadamente rara, suele ser como un nódulo único, asintomático que radiográficamente se observa como una zona radiolúcida que produce destrucción de la cortical ósea. El diagnóstico diferencial se establece con carcinomas, un granuloma piógeno, periodontitis, abscesos periapicales, linfomas, metástasis o con el sarcoma de Ewing.¹⁹

Por otra parte, la LLA puede afectar el tejido portador de linfocitos de la región orofacial, incluidas las tonsilas, linfadenopatía de la región de la cabeza y el cuello. La pericoronitis también puede corresponder a una manifestación inicial de LLA. Se ha reportado el trismo como el primer signo como consecuencia de la infiltración de células leucémicas en la porción profunda de los músculos de la masticación.²⁷

La LLC tiene la predisposición particular a involucrar los tejidos amigdalinos, así como otros tejidos blandos portadores de tejido linfoide. El 17% de las lesiones bucales se localizan en la mucosa vestibular y la encía. La zona de la

enciá y paladar se ven afectados con regularidad, mientras que en la mucosa vestibular es rara. Por lo general, las manifestaciones orales de LLC se relacionan con una etapa avanzada de la enfermedad, por lo que no pueden aprovecharse para hacer un diagnóstico temprano.²⁷

El tratamiento se basa en QT asociada o no a radioterapia. Aunque no hay estudios en términos de supervivencia, se sabe que el pronóstico empeora con la edad, el retraso en el diagnóstico y si aparece infiltración gingival.¹⁹

7. METODOS DE DIAGNÓSTICO.

7.1. BIOMETRÍA HEMÁTICA.

Es el estudio de laboratorio destinado a informar sobre el número de las células de la sangre. La interpretación correcta supone el análisis detallado de cada uno de los datos que informa, los cuales pueden dividirse en tres grandes grupos: datos de la serie roja, de la serie blanca y de la serie trombocítica.²⁰ (cuadro 1 y 2)²¹

Cuadro 1. Serie roja de la biometría hemática.²¹

BIOMETRÍA HEMÁTICA SERIE ROJA				
PRUEBA	VALOR DE REFERENCIA	EXPLICACION DE LA PRUEBA	CONCENTRACIÓN ELEVADA	CONCENTRACIÓN BAJA
ERITROCITOS	4.2-5.4 x 10 ⁹ /µL	Se forman en la médula ósea (eritropoyesis). Su medición es importante para valorar anemia o policitemia.	Policitemia vera o secundaria (EPOC). Fibrosis pulmonar, deshidratación.	Anemia, leucemia, enfermedad de Hodgkin, enfermedad de Addison, mieloma múltiple.
Hb (HEMOGLOBINA)	12.5-16.6 g/dl	Proteína de eritrocitos que transporta oxígeno. Su valor se emplea para diferenciar alguna enfermedad relacionada con anemia, estimar su gravedad, seguir las respuestas al tratamiento.	Hemoconcentración, policitemia, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva.	Estados de anemia, hipertiroidismo, cirrosis, hemorragia profusa. reacciones hemolíticas debidas a transfusiones de sangre incompatible, sustancias químicas, fármacos, agentes infecciosos y físicos.
Hto (HÉMATOCRITO)	38-50%	Representa del volumen de sangre total que corresponde a los eritrocitos.	Eritrocitosis, policitemia, hemoconcentración, choque, personas que viven en grandes altitudes, fumadores, carcinoma de células renales, hepatoma, enfermedades cardíacas y pulmonares.	Anemia, leucemia, cirrosis, hipertiroidismo. Reacción hemolítica en transfusión de sangre incompatible, sustancias químicas, reacción a sustancias químicas, fármacos, agentes infecciosos o físicos.
MVC (VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO)	80-100fL	Es la medida de volumen individual de los eritrocitos.	Anemia macrocítica, enfermedades del hígado, deficiencia de folatos o vit. B12, esprúe, anemia pernicioso (temprana), hipotiroidismo, síndromes mielodisplásicos, alcohol: zidovudina, fenitoína, quimioterapia citotóxica.	Anemia microcítica, anemia (por deficiencia de hierro o por pérdida crónica de sangre), talasemia, por enfermedad crónica, intoxicación por plomo.
MCH (HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA)	27-34 <u>pg</u>	Peso promedio de Hb en el eritrocito.	Anemia hiperocrómica, esferocitosis.	Anemia hipocrómica, deficiencia de hierro, talasemia.
PLAQUETAS	150-450 x 10 ³ /µL	Son células que provienen de los megacariocitos. Su medición ayuda en la evaluación de trastornos hemorrágicos y en la terapéutica con anticoagulantes.	Cáncer, trastornos mieloproliferativos, artritis reumatoide, anemia, infecciones agudas, cirrosis, pancreatitis crónica, tuberculosis, después de esplenectomía, traumatismo, asfixia.	Púrpura postransfusional y trombocitopenia idiopática, anemia (perniciosa, aplásica y hemolítica), neumonía, infección, síndrome de Bernard-Soulier, CID, trastornos alérgicos, durante quimioterapia. Sustancias químicas: DDT. Fármacos: quinina, cefalosporinas, heparina (HIT).
VOLUMEN PLAQUETARIO	6.5-11ft	Esta prueba proporciona información acerca del tamaño de las plaquetas.	Púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso generalizado, CID, anemia megaloblástica, cardiopatía reumática, diabetes con retinopatía, válvula cardíaca artificial.	Síndrome de <u>Wiscott-Aldrich</u> .
ADE (AMPLITUD DE DISTRIBUCIÓN POR TAMAÑO DE ERITROCITOS)	11.5-14%	Grado de heterogeneidad en el tamaño de los eritrocitos.	Anemia ferropénica, anemia sideroblástica, anemia pernicioso, talasemia.	

Cuadro2. Serie blanca de la biometría hemática.²¹

BIOMETRÍA HEMÁTICA SERIE BLANCA				
PRUEBA	VALOR DE REFERENCIA	EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA	CONCENTRACIÓN ELEVADA	CONCENTRACIÓN BAJA
LEUCOCITOS	4.5-11 x 10 ³ mm ³	Células sanguíneas, principales efectores celulares de la respuesta inmunitaria.	Infecciones bacterianas, uremia, hemorragia, traumatismo, neoplasias, leucemias, eclampsia, adrenalina, necrosis tisular. Fármacos: quinina, esteroides.	Infecciones virales, hipersplenismo, depresión de la médula ósea, anemia, mieloma múltiple, DM, metales pesados, radiación. Fármacos: antibióticos, alcohol, antitiroideos, antimetabolitos, antihistamínicos.
NEUTRÓFILOS	37-35% (1.7-8.2 x 10 ³ /µL)	También llamados polimorfonucleares. Es un tipo de glóbulo blanco efector de respuesta inmunitaria celular.	Infecciones bacterianas y parasitarias, gota, cetoacidosis diabética, coma diabético y urémico, eclampsia, hemorragia, leucemia granulocítica y alteraciones mieloproliferativas.	Anemia aplásica, influenza, hepatitis infecciosa, parotiditis, sarampión, agranulocitosis, leucemia linfoblástica aguda, enfermedad de Addison, acromegalia. Fármacos: <u>antitiroideos</u> , sulfonamidas, cloranfenicol.
LINFOCITOS	20-55% (0.9-6.0 x 10 ³ /µL)	Células blancas encargadas de la respuesta inmunitaria adquirida.	Infecciones virales, linfocitosis, leucemia, mononucleosis, sífilis, parotiditis, rubéola, hepatitis infecciosa, tuberculosis, brucelosis, tos ferina, toxoplasmosis, estrés, intoxicación por plomo.	Síndrome de Cushing, uremia crónica, quemaduras, enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso, traumatismo. Fármacos: esteroides.
MONOCITOS	2.5-12% (0.1-1.1 x 10 ³ /µL)	Leucocito cuya principal función es la fagocitosis.	Infección, tuberculosis, mieloma múltiple, mononucleosis infecciosa, varicela, parotiditis, endocarditis bacteriana, paludismo, disentería amebiana, infecciones por rickettsias, leucemia <u>monocítica</u> y granulocítica, enfermedad de Hodgkin.	Leucemia de células pilosas. Fármacos: esteroides.
EOSINÓFILOS	0.5-7% (0-0.8 x 10 ³)	Leucocito efector de la hipersensibilidad inmediata y respuesta inmunitaria frente a parásitos.	Alergias, triquinosis, enfermedades de Addison y Hodgkin, cáncer de pulmón y hueso, infecciones, leucemia mielógena, policitemia, <u>poliarteritis nodosa</u> .	Mononucleosis infecciosa, hipersplenismo, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Cushing, anemia aplásica y perniciosa. Fármacos: ACTH, epinefrina, tiroxina, corticoesteroides.
BASÓFILOS	0.2% (0-0.2 x 10 ³ /µL)	Leucocito menos abundante. Libera histamina, tiene gránulos azurófilos y específicos.	Leucemia granulocítica y basófila, metaplasia mioide, inflamación crónica, policitemia vera, anemia hemolítica crónica.	Hipertiroidismo, reacciones alérgicas agudas, de hipersensibilidad (urticaria y choque anafiláctico) y de estrés (infarto de miocardio, ulcera péptica sangrante) Fármacos: esteroides.

7.2 FROTIS DE SANGRE PERIFÉRICA.

El frotis de sangre periférica es un examen que proporciona información acerca del número y forma de las células sanguíneas a través de una inspección visual con ayuda del microscopio. Es útil como complemento de la biometría hemática que se utiliza para establecer el diagnóstico de gran parte de las enfermedades hematológicas.²²

Las plaquetas grandes tal vez sean un signo de recambio rápido de plaquetas porque las jóvenes a menudo son más grandes que las plaquetas viejas; de manera alternativa, ciertos síndromes hereditarios raros pueden producir plaquetas grandes. Si el recuento plaquetario es bajo, la ausencia de plaquetas más grandes (jóvenes) es un signo de problemas con la producción médula ósea. La agregación plaquetaria visible sobre el frotis puede estar vinculada con recuentos automatizados de plaquetas, bajos falsos. La agregación puede ser causada por el anticoagulante en el cual se extrae la sangre. De forma similar, la fragmentación de neutrófilos puede ser una fuente de recuentos automatizados de plaquetas, elevados falsos. La ausencia de gránulos plaquetarios puede ser un artificio por la manipulación de la sangre o bien indica patología medular o una anomalía congénita rara, el síndrome de plaquetas grises. La cuenta plaquetaria elevada por lo general significa una enfermedad mieloproliferativa o una reacción a la inflamación generalizada.²³

Es posible recabar información sobre la morfología de todos los tipos de células sanguíneas, un estimado aproximado del número de leucocitos y plaquetas, así como el recuento relativo por tipo de leucocitos, obteniendo al contar 100 de estas células.²²

Una forma sencilla de valorar el tamaño normal del eritrocito es compararlo con el núcleo del linfocito, que en condiciones normales es casi de la misma dimensión. Aparecen como las células más abundantes en el frotis de sangre periférica.²²

El aumento del número de neutrófilos en sangre recibe el nombre de neutrofilia, para la cual existen múltiples causas: movilización de la reserva marginal, frecuente en situaciones de estrés; condiciones fisiológicas como ejercicio, tensión emocional, trabajo de parto, menstruación; en infecciones agudas generalizadas y localizadas; procesos inflamatorios o trastornos mieloproliferativos, como en la leucemia granulocítica crónica.²²

La neutropenia corresponde a una producción reducida o consumo aumentado de neutrófilos. Algunas causas de neutropenia absoluta incluyen medicamentos (inmunosupresores, antineoplásicos, analgésicos antiinflamatorios, antibióticos, antitiroideos, sulfamidas), infecciones (parvovirus, fiebre tifoidea, paludismo, tuberculosis miliar, hepatitis), enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide). La neutropenia acompañada de anemia, trombocitopenia o de ambas ocurre en hipoplasia medular, leucemias agudas, anemia megaloblástica, hiperesplenismo y quimioterapia.²²

Se observa linfocitosis en infecciones víricas (mononucleosis infecciosa, hepatitis, parotiditis, rubéola, hepatitis, varicela); por micobacterias, sífilis, toxoplasma, brucelosis, o infecciones crónicas (leucemia linfocítica crónica). La linfopenia se advierte en infecciones víricas como por HIV, procesos autoinmunitarios (como el lupus eritematoso sistémico), uso de quimioterapia, esteroides, etcétera.²²

La eosinofilia es el aumento de eosinófilos en sangre; las causas más frecuentes son enfermedades parasitarias, uso de medicamentos, reacciones alérgicas, neoplasias (como el linfoma) o de tipo idiopático (cuando no se determina la causa). Puede ser normal la ausencia de eosinófilos en el frotis de sangre periférica.²²

Los basófilos comprenden de 0 a 2% de los leucocitos en sangre y, al igual que los eosinófilos, no es posible determinar basofilopenia.²²

Es posible encontrar basofilia en procesos alérgicos, como hipersensibilidad a alimentos o medicamentos; procesos inflamatorios (como colitis ulcerosa); endocrinopatías (como hipotiroidismo); infecciones (gripe, sarampión y tuberculosis) y en enfermedades mieloproliferativas (leucemia granulocítica crónica, policitemia vera, mielofibrosis y trombocitosis primaria).²²

La monocitosis sugiere infección crónica (tuberculosis, brucelosis, endocarditis, paludismo, rickettsiosis), proceso inflamatorio crónico (colitis ulcerosa, enteritis regional, sarcoidosis) o neoplasia maligna (enfermedad de Hodgkin, leucemia aguda).²²

La monocitopenia ocurre en aplasia de médula ósea, leucemia de células pilosas y en la terapia con esteroides.²²

Las plaquetas gigantes indican aumento en la megacariopoyesis (PTI, trombocitosis primaria); también características del síndrome de Bernard-Soulier.²²

7.3. BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA.

Los aspirados de médula ósea son importantes para la determinación de marcadores inmunitarios, citogenéticos y genómicos. Los frotis directos de la médula ósea son esenciales para confirmar el diagnóstico de leucemia aguda y para distinguir entre AML y ALL. Por lo general, la médula ósea está llena de células blásticas leucémicas que comprenden >90% de las células nucleadas en ~70% de los pacientes. Los elementos hematopoyéticos normales están muy reducidos o ausentes. La biopsia de médula ósea demuestra hipercelularidad marcada, con reemplazo de los espacios adiposos y elementos normales por infiltración con células leucémicas.¹²

8. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES.

Debe incluirse la anemia aplásica en el diagnóstico diferencial de las pancitopenias graves, pero la biopsia de médula ósea debe ser definitiva. Por otra parte, no se debe confundir los linfocitos atípicos de la mononucleosis infecciosa con las células leucémicas.²⁴

La anemia aplásica es causada por hematopoyesis fallida debido a una causa adquirida o congénita. Varios estudios observacionales del sudeste asiático que buscan las causas de la pancitopenia mediante el examen de la médula ósea señalan que la anemia aplásica y la leucemia son la causa más común en los niños y la anemia aplásica y anemia megaloblástica entre la población general. Las causas congénitas de las fallas de la médula ósea son mucho menos comunes en comparación con las causas adquiridas. Aunque la causa de la anemia aplásica (AA) no está clara, se cree que se debe a la destrucción autoinmune de las células madre hematopoyéticas (HSC) pluripotentes por los linfocitos T.²⁵

El síndrome mielodisplásico es un trastorno clonal de células madre caracterizado por médula ósea displásica. Suele afectar a personas mayores de 65 años con predominio masculino, sin embargo, las neoplasias mieloides relacionadas con la terapia que constituyen tanto AML como MDS pueden ocurrir a cualquier edad después de exposiciones leucemogénicas (quimioterapia o radiación). El frotis de sangre periférica puede mostrar anomalía en los neutrófilos (un núcleo bilobulado en el neutrófilo conectado por un istmo delgado) y células mieloides o eritroides inmaduras. Los neutrófilos hipogranulados también pueden estar presentes en el frotis.²⁵

La deficiencia de folato y vitamina B12 pueden causar anemia megaloblástica. Aunque la anemia y la trombocitopenia son las características comunes, también podrían presentarse con pancitopenia.²⁵

9. TRATAMIENTO.

El tratamiento de la leucemia se programa según su diagnóstico específico, que se basa en la célula originaria, el grado de diferenciación y la gravedad de la enfermedad. En general, la mayoría de las leucemias se tratan con pautas multifarmacológicas, que se emplean hasta que se logra la remisión. A veces la remisión se mantiene meses o años antes de que sea necesario un nuevo ciclo de quimioterapia. En las leucemias refractarias intratables existe la opción de realizar un trasplante de médula ósea. En estos casos se combinan fármacos citotóxicos potentes con irradiación corporal total para erradicar todas las células malignas. Posteriormente se inyecta médula del donante al receptor. La enfermedad de injerto contra huésped es una complicación predecible que debe ser controlada mediante la administración de fármacos inmunosupresores como corticoides y ciclosporina.¹

Los tratamientos en pediatría para adolescentes y adultos jóvenes implican mayor intensidad farmacológica en varias etapas del tratamiento, incluidas dosis acumulativas más altas de fármacos como glucocorticoides, vincristina, L-asparaginasa y el tratamiento consecuente dirigido al sistema nervioso central, que debe cumplirse de manera estricta, lo que reduce la participación del trasplante de células madre en tales casos. En un meta-análisis en el 2012 de 11 estudios, que incluyó 2 489 adolescentes y adultos jóvenes, los regímenes en los pediátricos fueron superiores a la quimioterapia convencional para adultos. Sin embargo, ninguno de los estudios era una comparación aleatorizada. El cuadro 102-4 presenta el resultado de estudios recientes con regímenes inspirados en los pediátricos para adolescentes y adultos con una mediana de edad de 27 años. La tasa de remisión completa fue muy alta, de 93% (85-98%) y la tasa de supervivencia general de 70% (60-78%) fue muy alentadora. La tasa de supervivencia a ≥ 5 años fue de 70% (67-78%), comparada con los protocolos anteriores.¹²

Resultado de la ALL del adulto

OPCIONES TERAPÉUTICAS	PERIODO	NÚMERO DE ESTUDIOS	NÚMERO DE PACIENTES	EDAD* AÑOS	TASA DE CR*	MUERTE TEMPRANA*	SUPERVIVENCIA GENERAL*
Derivado de los pediátricos para ALL del adulto	2008-2015	6	832	27 (15-60)	93% (85-98%)	5% (1-7%)	70% (60-78%)
Protocolos del adulto	1998-2016	20	7 961	32.7 (12-92)	84% (74-93%)	7% (1-10%)	36% (27-60%)
Protocolos para ancianos	1996-2016			62			
Paliativos		4	94	60-91	43%	24%	7 meses
Intensivos		12	519	60-92	56%	23%	14%
Específicos por edad		11	653	55-85	73%	13%	42%

Como los tratamientos paliativos o la quimioterapia intensiva han fallado, con tasas bajas de remisión completa o tasas de mortalidad temprana elevadas, se iniciaron protocolos para ALL específicos para ancianos, con tratamiento menos intensivo (se evitan las antraciclinas y los compuestos alquilantes). Con estos protocolos, la tasa de remisión completa aumentó al 73%, la muerte temprana pudo reducirse a 13% (0-36%) y la supervivencia general fue del 42%.¹²

10. MANEJO DEL PACIENTE CON LEUCEMIA EN LA CONSULTA DENTAL.

Antes de comenzar cualquier tipo de tratamiento, el odontólogo debe recopilar información sobre la enfermedad subyacente, el tiempo del diagnóstico, las modalidades de tratamiento que el paciente ha recibido desde el diagnóstico (quimioterapia, radioterapia, cirugías, etc.) y las complicaciones, incluidas las recaídas. Deben tenerse en cuenta las hospitalizaciones, las visitas a la sala de emergencias, las infecciones (tanto orales como sistémicas), el estado hematológico actual, las alergias, los medicamentos y una revisión de los sistemas en general.²⁶

Previo a comenzar el tratamiento médico. La intervención dental temprana reduce la frecuencia de los problemas, minimizando el riesgo de complicaciones sistémicas orales y asociadas. La consulta dental a un paciente recién diagnosticado debe realizarse de inmediato para que haya suficiente tiempo disponible para que se complete la atención antes de que comience la terapia contra el cáncer, se sugiere sea un mes antes. Se debe tratar a cada paciente de manera individual, se deben buscar consultas apropiadas con médicos y otros especialistas dentales antes de instituir la atención dental.²³ El tratamiento planeado debe hacerse para reducir las complicaciones orales que pueda llegar a presentar durante y después de la terapia.²⁶

- Implementar 100% la higiene oral, especialmente cuando se planea realizar trasplante de médula ósea.²⁶
- Tomar radiografía panorámica en caso de ser necesaria.²⁶
- Reparar restauraciones mal adaptadas y pulir zonas en dientes filosos.²⁶
- Considerar terapias preventivas como aplicación tópica de flúor y selladores de fosas y fisuras.²⁶

- En caso de requerir tratamientos pulpares en dientes deciduos, se elige una terapia más radical, debido a que aún no está comprobada la seguridad del tratamiento, en este caso la extracción dental, para minimizar el riesgo de complicaciones orales y sistémicas.²⁶
- Dientes permanentes no vitales con sintomatología pueden recibir tratamiento endodóntico al menos una semana antes de comenzar el tratamiento médico, si no es posible se indica la extracción. Si el diente es asintomático y el paciente tiene neutropenia, el tratamiento deberá posponerse.²⁶
- Permitir la exfoliación natural de los dientes deciduos en niños cooperadores e indicar al paciente que no juegue con ellos para evitar alguna bacteremia.²⁶
- Dientes impactados, restos radiculares, terceros molares parcialmente erupcionados, dientes con bolsas periodontales, con infecciones agudas y dientes no restaurables deben ser extraídos al menos tres semanas antes de iniciar la terapia contra el cáncer para permitir una cicatrización adecuada.²⁶

En cuanto al tratamiento en las complicaciones orales antes mencionadas. En el sarcoma meloide intraoral, el tratamiento se basa en QT asociada o no a radioterapia.¹⁹

Para el tratamiento de la mucositis oral se han utilizado diferentes compuestos, entre los que se destacan ungüentos, geles y enjuagues elaborados a partir de sustancias analgésicas, antihistamínicas, anestésicas, agentes antiinflamatorios, bicarbonato sódico, esteroides tópicos, orabase, camomila, clorhexidina, vitamina E, nitrato de plata y capsaicina, entre otros.¹⁸

Durante el tratamiento médico de leucemia. El cuidado oral de rutina es importante para reducir la incidencia y la gravedad de las secuelas orales, por lo tanto, durante todo el tratamiento se debe llevar a cabo protocolos estrictos de higiene oral, independientemente del estado hematológico del paciente.²³

Utilizar un cepillo de dientes suave regular al menos dos veces al día, este es el medio más eficaz para reducir el riesgo de hemorragias e infecciones gingivales. Los cepillos muy suaves o esponjas solo deben utilizarse en casos de mucositis severa, cuando el paciente no tolera un cepillo regular.²⁶

El oncólogo y el hematólogo deben consultar con el odontólogo en caso de cualquier emergencia dental. El recuento de neutrófilos cae drásticamente después de siete a 10 días después de la terapia de inducción; por esta razón, el riesgo de infección es mayor durante este tiempo, por lo que es crítico cronometrar adecuadamente los procedimientos dentales. Se sugiere que se deben llevar a cabo procedimientos menores con un recuento de plaquetas de 40,000-50,000/mm³, mientras que, para cirugías mayores, el recuento de plaquetas debe estar en un nivel mínimo de 100,000/mm³. En situaciones de emergencia y procedimientos quirúrgicos, se recomienda que cuando el recuento de plaquetas es inferior a 50,000 mm³ a 60,000 mm³, debe realizarse una transfusión plaquetaria. Si el recuento absoluto de neutrófilos supera los 1000 por mm³ y los recuentos de plaquetas son favorables, se puede efectuar cualquier tratamiento dental; y un recuento de neutrófilos de menos de 500 a 2000 células por mm³ puede requerir profilaxis antibiótica. Sin embargo, si el recuento de neutrófilos es inferior a 1000 por mm³, el tratamiento electivo debe posponerse y el tratamiento de emergencia junto con cobertura antibiótica debe ser valorado con el equipo médico. Se debe proporcionar una cobertura antibiótica profiláctica de acuerdo con las normas de la American Heart Association.²⁶

Se ha utilizado una variedad de sustancias químicas para la prevención y el tratamiento de las complicaciones orales inducidas por la quimioterapia, como la clorhexidina, vitamina E, itraconazol, fluconazol, suspensión oral de sucralfato, y láser de helio-neón de baja energía. No obstante, se han presentado resultados contradictorios con respecto al uso profiláctico de clorhexidina en pacientes con leucemia o aquellos que tienen un trasplante de

médula ósea ya que esta contiene alcohol, deseca el tejido oral y tienen un sabor desagradable. También se evitan los enjuagues con peróxido de hidrógeno, dado que pueden retrasar la cicatrización de la herida y causar una mayor sequedad de la mucosa.²⁶

Después de completar el tratamiento médico de leucemia. Las visitas al dentista deben ser cada tres meses durante el primer año, seguido de un protocolo de revisión cada seis meses. Después del trasplante de médula ósea, hay un profundo deterioro de la función inmune; en consecuencia, es posible que los niños no puedan someterse a ningún procedimiento dental por hasta un año, excepto el tratamiento preventivo no invasivo como la aplicación tópica de fluoruro, las restauraciones preventivas simples de resina o selladores de fosetas y fisuras. Se debe solicitar una biometría hemática de preferencia en cada visita. Debemos ser conscientes, tanto el odontólogo como el hematólogo, de los posibles efectos secundarios a largo plazo de la quimioterapia en los dientes, la mucosa oral y el complejo craneofacial, y el paciente se debe mantener en vigilancia para controlar estos efectos, por lo que se deben alentar las visitas periódicas al dentista.²⁶

CONCLUSIONES.

- La leucemia es una enfermedad que cursa con diversas manifestaciones orales a partir de las cuales el odontólogo puede alertar de la presencia de una enfermedad sistémica y colaborar en su diagnóstico precoz.
- Se debe realizar una historia clínica completa para conocer la condición de salud del paciente ya que en algunas enfermedades como la Leucemia el paciente es diagnosticado cuando la enfermedad ya ha presentado sus primeros signos o síntomas.
- Un aspecto a tener en cuenta en los pacientes con Leucemia es que la infección es la primera causa de muerte; por tanto, el principal objetivo del tratamiento dental en estos pacientes debe ser la prevención, el control y la eliminación de la inflamación, la hemorragia y la infección oral.
- La leucocitosis, neutropenia o trombocitopenia son las condiciones de alerta que podemos identificar por medio de estudios de laboratorio como biometría hemática y complementar con el frotis de sangre periférica para realizar y la interconsulta con el médico especialista.
- Otro aspecto que debemos tener en cuenta es que todos los tratamientos deben realizarse antes del inicio de la quimioterapia y la radioterapia y, de no ser esto posible, debemos dar prioridad a las infecciones, las extracciones y los tratamientos periodontales ya que las plaquetas y neutrófilos deben estar en cifras favorables en el paciente para que la atención dental no se complique.

- Educar a todos los pacientes para llevar una muy buena higiene es de suma importancia, aún más en pacientes con este tipo de enfermedades que los inmunosuprimen o que tendrán un tratamiento de quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Sapp J. Philip, Lewis R. Eversole, George P. Wysocki. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. Segunda edición. Edit. Elsevier; 2004.
2. Blackburn Lisa M, Bender Sarah, Brown Shelly. Acute Leukemia: Diagnosis and Treatment. Seminars in Oncology Nursing. 2019. 35. P. 1-7.
3. Davoren J. Ben: Gerald Hsu. Capítulo 6: Trastornos de la sangre. En: Gary D. Stephen J. McPhee. Fisiopatología de la enfermedad, 8e. Edit. McGraw-Hill. 2019. p.3/8.
4. Rodak Bernadette F, Carr Jacqueline F. Atlas de hematología. 5e. Edit. Medica Panamericana. 2017. Madrid España.
5. Jaime Perez J.C. Capítulo 1: Hematopoyesis En: Jaime Perez J.C., David GA. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 4 ed. Edit. MacGraw-Hill Education. 2015. p. 1-3 disponible
6. Ross, Michael H. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5 ed. Buenos Aires: Médica Panamericana. 2010.
7. Neville, Damm, Allen, Bouquot. Oral and Maxillofacial Pathology. 3 ed. Edit. Elsevier. 2008.
8. Jaime Pérez José Carlos. Capítulo 17: Breve historia de la hematología II: las leucemias. En: José CJP, David GA. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 4 ed. Edit. MacGraw-Hill Education. 2015. p. 1-3.
9. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer (4 de febrero). Comunicado de prensa Núm. 105/21. 4 de febrero de 2021. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf
10. Rytting ME. Descripción general de la leucemia; Octubre de 2014. Disponible en: <http://www.merckmanuals.com/professional/hematology-and-oncology/leukemias/overview-of-leukemia>.

11. Rose-Inman Hayley, Damon Kuehl. Acute Leukemia. *Energ Med Clin Am* 32. 2014. p. 571-596.
12. Dieter Hoelzer. Capítulo 102: Leucemia linfoide aguda. En: Jameson J. Larry. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 20 ed. Edit. McGraw-Hill. 2018. p. 1-13.
13. National Cancer Institute. Cancer stat Facts: Leukemia 2011-2017. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>
14. Guía de Práctica Clínica; Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda; México: Secretaria de Salud; 2010 disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
15. Guía de Práctica Clínica; Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica aguda; México: Secretaria de Salud; 2009. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
16. Alvarado- Ibarra, Cardel-Silva, García-Camacho, Cols. Consenso de leucemia Mieloide Crónica por hematólogos del ISSSTE. *Rev. Hematol. Mex.* 2016 ene; 17 (1); p. 34-62.
17. McCord Christina, Lisa Johnson. Oral Manifestations of Hematologic Disease. *Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 25. 2017. p. 149-162.
18. Barbosa DM, Bernal LV, Gallego C, Sierra ME. Comparación de los efectos de tres enjuagues en el manejo de la mucositis oral secundaria al tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños. *Rev Fac Odontol Univ Antioq* 2009; 20(2): 179-190.
19. Vázquez Martínez C, Redondo Alamillos M, Romance García A I, Sánchez Aniceto G. Sarcoma mieloides intraoral: forma poco común de debut de la leucemia aguda mieloides. *Med Paliat.* 2019; 41(1). p. 41-43.
20. Lopez Kapovitch X., Capítulo 2: Citometría hemática y su interpretación. En: Ruiz Arguellez, Ruiz Delgado. *Fundamentos de hematología*. 5e. Edit. Médica Panamericana. 2014. Mexico D.F.

21. Quintanar Trejo L E, Rodríguez Lobato L G, Cavazos Quero M E, Valente Acosta B. Manual del Medico Interno de Pregrado. 2 ed. Edit. Intersistemas. México. 2016.
22. Tarín Arzaga Luz del Carmen. Capítulo 55: Frotis de sangre la sangre periférica en las enfermedades más frecuentes. En: José CJP, David GA. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 4 ed. Edit. MacGraw-Hill Education. 2015. p. 1-8.
23. Dan LL. Capítulo 58: Análisis de frotis de sangre periférica. En: Jameson J. Larry. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20 ed. Edit. McGraw-Hill. 2018. p. 1-18.
24. Lozano José Antonio. Leucemias agudas. Oncología. Vol. 21 Núm. 6 Junio 2006. p. 117-122.
25. Ganaraj J. Parnes A. W Francis Charles. S Go Ronald, Takemoto Clifford M. Hashmi Shahrukh K. Approach to pancitopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. Blood Reviews 32. 2018. p. 361-367.
26. Caballero Abrica Anrea P. Rosales Berber Miguel A. Tejeda Nava Francisco, Hernández Molinar Y. Mucositis inducida por quimioterapia tratada con crioterapia, método alternativo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Rev AMOP 2020: 32(1). p. 23-32.
27. Strassburg M., Knolle G. Mucosa Oral Atlas a Color de Enfermedades 3 ed. Madrid España. Edit. Marban Libros. 1996.