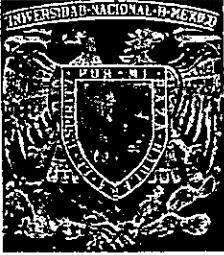


15
rej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LEUCEMIAS MIELOIDES
AGUDAS

TESINA

Que presenta

ENRIQUE AMEZCUA HERNÁNDEZ

Para obtener el título de

CIRUJANO DENTISTA

Asesora de Tesina

A. Greenham

C.D.M.O. ALEJANDRA GREENHAM GONZÁLEZ

México 1998

269195



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

Doy gracias a Dios por haberme brindado la oportunidad de realizar una de mis metas.

A mis padres.

*GLORIA HERNÁNDEZ MANDUJANO
JAVIER AMEZCUA TORRES*

Les agradezco todo el apoyo que me brindaron durante mi formación profesional.

Gracias por haber hecho de mi una persona responsable y haber fomentado en mi lo que en muchos años ustedes esperaban.

A mis hermanos.

Les agradezco el haberme apoyado en todo momento y durante mi formación profesional.

Lic. Arturo Fernández Casillas.

Por ser un gran amigo incondicional, de no ser así; no hubiese logrado mi meta. ¡Gracias!

Raymundo.

Gracias por tu apoyo incondicional que me has brindado como hermano y amigo durante mi formación profesional.

Ivonne.

¡Gracias! por esa confianza que me has brindado y creer en mi.

Les agradezco a todas aquellas personas que me apoyaron durante mi formación profesional que no menciono, pero están en mi pensamiento.

...Así fue; como un gran golpe de viento en la serenidad del aire. Ufano, en la noche tremenda, llevaba yo en la mano una antorcha con que alumbrar la senda, y que de pronto se apagó; la oscura asechanza del mal y del destino trato de extinguir la llama...

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

1.1 **DEFINICIÓN**..... 1

1.2 **ETIOLOGÍA**..... 4

1.3 **CLASIFICACIÓN**..... 6

1.4 **TRATAMIENTO**..... 11

CAPÍTULO II MANIFESTACIONES EN NIÑOS CON LEUCEMIA

2.1 **MANIFESTACIONES PROPIAS DE LA ENFERMEDAD**..... 16

2.2 **MANIFESTACIONES BUCALES DE LA ENFERMEDAD**..... 20

2.3 **MANIFESTACIONES PROPIAS DE LA RADIOTERAPIA**..... 25

2.4 **MANIFESTACIONES PROPIAS DE LA QUIMIOTERAPIA**..... 28

2.5 **MANEJO DEL CUIDADO DE LA SALUD BUCAL
DURANTE EL TRATAMIENTO**..... 30

2.6 **CUIDADO DE LA SALUD ORAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO**.... 34

CONCLUSIONES 36

BIBLIOGRAFÍA 38

INTRODUCCIÓN

El objetivo de esta tesina es el de proporcionar información acerca de los tipos de leucemias agudas y dar a conocer el proceso de la enfermedad y las manifestaciones bucales causadas por la misma, tratamiento de quimio y radioterapia para contrarrestar el efecto maligno de esta enfermedad.

Este tipo de terapias quimioterapia y radioterapia trastorman la integridad y función normal de la boca. Desde el punto de vista fisiológico e histológico. Esto puede causar ulceraciones en mucosa, cambios óseos, defectos del desarrollo, sangrados, infecciones de origen bacteriano, viral y micóticas, disfunción de las glándulas salivales y enfermedades dentales y parodontales.

Algunas complicaciones son agudas durante el tratamiento que se este llevando a cabo y otras son crónicas después del tratamiento.

En el presente trabajo se señala ampliamente la clasificación y etiología de ésta enfermedad, así como las manifestaciones antes y después del tratamiento.

Particularmente se señala de manera muy específica el cuidado oral el cual debe de ser conocido y manejado por el cirujano dentista de practica general.

MARGO TEÓRICO

Marques y Walker, en su artículo publicado en el Journal Dentistry for Children september - october de 1995 señalan que "las infecciones de origen dental amenazantes de la vida son posibles en niños que reciben tratamiento químico, niños con cáncer que tienen caries, pueden tener un mayor riesgo de una infección seria que los niños con dientes sanos.

Purdell, Lewis y Col. en 1995 encontraron que en niños que han recibido quimioterapia tenían más dientes enfermos que un grupo controlado de niños, derivado de datos nacionales.

Bobby Don Cheatham y Robert J. Henry; En un artículo publicado en el Journal of Clinical Pediatric Dentistry en 1994 manifestaron "Que algunos pacientes pediátricos con tratamiento de quimioterapia, alrededor del onceavo día presentaban lesiones ulcerativas intraorales consistentes en apariencia con mucositis de la quimioterapia, estas lesiones fueron tratadas con enjuagues diarios de Peridex (clorexidina al 0.12%) también se le administro fluconozol (200 mg) para evitar una infección de cándida.⁽⁶⁾

Estos mismo autores dicen que la prevalencia de complicaciones orales en pacientes oncológicos de pediatría es

mayor que en adultos. Condiciones como ulceración oral y mucositis son comunes y frecuentemente observadas después de la administración de methotrexate. Otras complicaciones reportadas incluyen infección secundaria asociada con erupción o exfoliación dental, leucemia oral infiltrada a la encía y áreas periapicales, candidiasis y herpes simplex. Menos frecuente es la periodontitis, abscesos dentales, celulitis facial o infecciones por pseudomonas.⁽⁶⁾

CAPÍTULO 1

LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS

1.1 DEFINICIÓN

Como "Leucemia" es una proliferación neoplásica de las células hemáticas, tanto sea de la estirpe linfoide como de la mieloide.

La palabra leucemia significa sangre blanca y el calificativo de aguda tiene connotaciones clínicas y biológicas ^(1,3)

Este tipo de leucemias son un grupo heterogéneo de padecimientos que suponen proliferación desordenada de una clona de células madre hematopoyéticas.⁽¹⁾

Desde el punto de vista clínico la leucemia aguda se caracteriza por una progresión rápida de los síntomas hacia un deterioro del enfermo, con el compromiso de su vida que se produce en días o semanas si no es tratado adecuadamente.

Desde el punto de vista biológico, en la sangre periférica es muy frecuente la aparición de anemia, trombopenia intensa y neutropenia, que justifican los síntomas más comunes de esta enfermedad: astenia, hemorragias e infecciones.

En tiempos anteriores, los pacientes con leucemias agudas vivían menos que aquellos con leucemias crónicas, situación que ha cambiado por completo debido al empleo de tratamientos aún más eficaces. Un termino más adecuado que el de leucemia aguda, sería el de leucemia de "Blastos" ya que en estos trastornos el tipo predominante de célula maligna es el de una célula inmadura poco diferenciada conocida como "Blasto". El número de estas células puede variar entre muy pocos hasta varios centenares de miles por mm³. La proliferación descontrolada de estas células en la medula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de la economía son los principales causantes de los efectos de esta enfermedad.^(1,2)

Dentro de las leucemias agudas (LA) existe una mortandad de 3 a 5 casos por cada 100,000 habitantes y existe un aumento notable de padecimiento.⁽³⁾ Las leucemias agudas son las causas más frecuentes de muerte por neoplasia en los niños. A partir de los años 50's se han realizado importantes avances en el tratamiento de las leucemias agudas, que cambiaron de modo

muy notorio el concepto que existía de que la leucemia era sinónimo de muerte a corto plazo. En el caso de la leucemia linfoblástica aguda (LAL) los avances alcanzados han permitido que actualmente se curen casi todos los casos de niños afectados y aproximadamente la tercera parte de los adultos.

En la leucemia aguda mieloblástica (LAM) los avances no han sido tan notorios como en la LAL y los promedios son de un 25% en menores y 15% en adultos.

Dentro de la niñez casi todas las leucemias son agudas (97.5%). El tipo más común es la leucemia linfoblástica aguda que causa casi el 80% de los casos.⁽⁶⁾ La frecuencia más elevada de leucemia ocurre en pacientes entre dos y cinco años. También existe un riesgo mayor de leucemia en pacientes con anormalidades cromosómicas o estados inmunodeficientes.⁽⁴⁾

Los pacientes que padecen leucemias agudas y no son tratados, sobreviven en promedio de 6 a 4 meses desde el inicio clínico y algunos otros mueren en pocos días.

En la mayoría de los casos, las causas o causa de la leucemia aguda es desconocida.⁽⁵⁾

1.2. ETIOLOGÍA

En la mayoría de los casos, las causas o causa de la leucemia aguda es desconocida y no es posible identificar ninguna circunstancia o factor predisponente.

La división clonal por medio de divisiones sucesivas a partir de una célula progenitora, constituye el origen de las células agudas, tanto linfoblásticas como mieloblásticas.

Sin embargo, en una minoría de casos se asocia de forma significativa, a situaciones concretas que predisponen o son causa de la leucemia aguda.

Algunas de estas causas son factores genéticos, enfermedades adquiridas asociadas a leucemias agudas, radiaciones, exposiciones a tóxicos (benzeno) o virus.^(1,2)

Factores genéticos. *Dentro de la leucemia aguda se conoce una mayor incidencia de enfermos de este proceso en hermanos gemelos univitelinos, en especial en menores de 10 años. En las anomalías cromosómicas también tiene un aumento como son la aplasia de Franconi, la trisomía 21 (síndrome de Down), síndrome de Klinefelter, en comparación con la población en general.⁽¹⁰⁾*

Enfermedades adquiridas. Los síndromes mieloproliferativos crónicos (preferentemente la leucemia mieloide crónica) y mielodisplasias (preferentemente la anemia refractaria con blastosis parcial) evolucionan en una L.A. Más raramente esto ocurre en enfermos con hemoglobinuria paroxística nocturna, un mieloma, una enfermedad de hodking u otros tumores.

Radiaciones ionizantes. Las exposiciones a radiaciones ionizantes, por trabajo, accidentes guerras o tratamientos en algunas enfermedades se asocia con una mayor incidencia de L.A. la cual es mayor si mayor es la dosis, o el tiempo de exposición y volumen corporal expuesto los riesgos persisten mucho después de la exposición.

Exposición a tóxicos. La exposición al benceno, la administración de medicamentos citostáticos (alquilantes), cloranfenicol, se ha asociado a una mayor frecuencia de L.A.

Virus. Existen muchos indicios que determinados virus causan leucemias, únicamente dos han sido asociados con esta enfermedad, como son el virus de Epstein-Barr y el HTLV-1, el primero se asocia con la leucemia de Burkitt y el segundo con leucemia linfoma "T" del adulto.

1.3 CLASIFICACIÓN DE LEUCEMIAS AGUDAS

Existen varias clasificaciones de leucemias agudas y la más aceptada de ellas es la clasificación MIC (morfológica, inmunológica y citogenética).

Clasificación morfológica. *En el año 1970 se creó la clasificación morfológica de las leucemias agudas, esta clasificación fue hecha por un grupo de investigadores (franceses, americanos y británicos) FAB, al realizar esta clasificación surgieron 9 tipos de leucemias la cual se divide en: tres de estirpe y seis de estirpe mieloide.⁽⁴⁾*

El desarrollo de la clasificación FAB se estimuló por la necesidad de un esquema que unificará los criterios morfológicos y sirviera como relación con la enfermedad.

Tiempo después y ante el cúmulo de información que generó el uso de inmuno reactivos para clasificar células leucémicas, el grupo FAB aumentó a esta clasificación dos variedades más de leucemia mieloblástica (m0 y m7).

A continuación se describe la clasificación morfológica de la FAB, que es la que se debe considerar actualmente.⁽¹⁾

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS (LAM)

- LA-M0: Mieloblástica diferenciada mínimamente o indiferenciada*
- LA-M1: Mieloblástica inmadura*
- LA-M2: Mieloblástica madura*
- LA-M3: Promielocítica hipergranular*
- LA-M4: Mielomonoblástica*
- LA-M5: Monoblástica pura*
- LA-M6: Eritroleucemia*
- LA-M7: Megacarioblástica⁽¹²⁾*

Cuando se emplea la morfología panotípica convencional como medio único para efectuar la clasificación de las leucemias agudas se pueden cometer errores diagnósticos y en consecuencia terapéuticos, aproximadamente en 20% de los casos de leucemia aguda.

El empleo de tinciones citoquímicas, clasificación inmunológica de las leucemias, citogenética y en algunos casos, la microscopía electrónica permite establecer con certeza la

naturaleza de las células malignas y por lo tanto efectuar un diagnóstico preciso y un tratamiento adecuado.⁽¹⁾

Clasificación inmunológica.

Los marcadores inmunológicos, al identificar las células a través de sus características antigénicas, han permitido el estudio de células hematopoyéticas:

- a) Reconocer estirpes o tipos celulares que difícilmente pueden clasificarse mediante métodos morfológicos y citoquímicos convencionales.*
- b) Establecer subgrupos inmunológicos en poblaciones celulares normales y en su contraparte leucémica.*
- c) Definir poblaciones celulares con propiedades biológicas específicas. Por lo tanto, mediante los métodos inmunológicos es posible reconocer antígenos (Ag) en la membrana celular, algunos de los cuales son específicos para diferentes poblaciones de células.*

Para identificar dichos antígenos se dispone de marcadores convencionales, como técnicas de rosetas (R) y heteroantisueros contra inmunoglobulinas de superficie (IgS) o citoplasmáticas (IgC). Adicionalmente se cuenta con múltiples anticuerpos monoclonales (AcMo) que identifican antígenos celulares.

⁽¹²⁾ KELLEY W. Medicina Interna. Ed. Panamericana. 1990 (1):1217-19,

Algunos AcMo pueden ser específicos para una determinada línea celular e incluso para un estadio concreto de maduración, otros, sin embargo, detectan antígenos más ampliamente distribuidos. La selección apropiada de un grupo de AcMo y otros marcadores convencionales permite establecer el origen de la mayoría de las leucemias, siendo de gran ayuda en aquellos casos en que los datos morfológicos y citoquímicos no son concluyentes.

Clasificación citogenética.

En muchos casos de LA se encuentran. Alteraciones cromosómicas. En las LAM ocurren en más del 50% de los enfermos. Se han encontrado algunas correlaciones entre las anomalías cromosómicas y el tipo de leucemia aguda. Se sabe que el tratamiento en LAM es mejor en sujetos que no presentan alteraciones cromosómicas, e incluso se ha definido una clasificación que permite predecir la posibilidad de lograr remisión completa del padecimiento duración de la misma y supervivencia. La translocación produce un gen quimérico; dicho gen codifica la producción de un receptor alfa del ácido retinóico que no responde a niveles normales de ácido holo-trans-retinóico (ATRA) pero sí a dosis muy altas de este, que así pueden activar el gen

quimérico y normalizar el control de la diferenciación celular normal.⁽¹⁰⁾

En leucemias linfoblásticas, la alteración cromosómica más regular es el cromosoma Filadelfia que produce también un gen quimérico que codifica la síntesis de las proteínas p190 de leucemia linfoblástica y p210 de leucemia mieloide crónica, ambas con función de cinasa de tirosina.

Cuadro clínico: Los pacientes que sufren LA se presentan con síndromes hemorrágicos, anémico o infiltrativo, aisladamente o en combinación. La hemorragia puede deberse a trombocitopenia por invasión leucémica de médula ósea, como en casos de leucemia promielocítica. La anemia se debe también a invasión tumoral de médula ósea y habitualmente es más grave en la leucemia linfoblástica infantil. El síndrome infiltrativo supone crecimiento de ganglios, bazo o hígado; las leucemias con componente monoblástico infiltran las encías con mayor frecuencia que las leucemias linfoblásticas. La expansión de la cavidad medular por la proliferación celular monoclonal puede causar dolores óseos. Las leucemias linfoblásticas de linfocitos T con frecuencia generan crecimiento del timo, visible en telerradiógrafas del tórax. Sólo la mitad de los enfermos con leucemia aguda muestra incremento en leucocitos; una cuarta

parte tiene cifras de leucocitos normales y otra cuarta parte presenta disminución de glóbulos blancos.

El diagnóstico de LA se efectúa con el estudio de extendidos de sangre periférica o aspirados de médula ósea, empleando tinciones pancromáticas. Cuando la infiltración blástica en médula ósea es grave no hay dificultad para establecer el diagnóstico de la LA; esto ocurre preferentemente en niños con LAL. Sin embargo, en algunos casos de LM la infiltración blástica no es tan grave. Se acepta que se requiere que de 30% de células nucleadas de la médula ósea sean blastos para establecer el diagnóstico de una LA.⁽¹¹⁾

1.4 TRATAMIENTO

El tratamiento de un individuo con leucemia aguda siempre debe ser llevado por un especialista ya sea un hematólogo o un oncólogo. Existe una gran variedad de medicamentos que pueden utilizarse así como también tienen diversos efectos: Antimetabolitos como metotrexato, 6-mercaptopurina, arabinósido de citosina, 6-tioguanina, hidroxiurea y azatioprina; agentes alquilantes como ciclofosfamida, clorambucil, busulfán y nitrosureas; sustancias que se fijan al ADN como antraciclinas

(daunorrubicina, adriamicina, mitoxantrona o idarrubicina) y bielomicina; inhibidores de la mitosis como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina); inhibidores de la topoisomerasa II, y medicamentos misceláneos como corticoesteroides, L-asparaginasa, interferones, desoxicoformicina, 2-cloro-desoxiadenosina, fludarabina, ácido holo-trans retinóico, etc.⁽⁷⁾

La manera de administrar y combinar estos fármacos y las fases del tratamiento dependen del tipo de leucemia aguda que el paciente sufra. Muchos hematólogos usan antibióticos (cotrimoxazol, quinolonas), antimicóticos (itraconazol, fluconazol) e inhibidores de la fibrinólisis (ácido épsilon-aminocaproico) de manera profiláctica en los sujetos leucémicos, cuando se prevé que van a generarse granulocitopenia o trombocitopenia o ambas.⁽⁸⁾ En enfermos con trombocitopenia grave, se emplean transfusiones de concentrados plaquetarios cada 24 a 48 horas para evitar sangrados profusos.⁽⁷⁾ oral surg April 1988

La instalación de catéteres centrales de duración prolongada, como el catéter de Hickman, facilita la venoclisis de medicamentos, las transfusiones y la extracción de muestras además de que proporciona al paciente comodidad y disminuye el riesgo de infección de los sitios de venipuntura; en algunos

centros de tratamiento de pacientes con leucemia se emplea rutinariamente.

Leucemias mieloblásticas. Los avances notables se han realizado en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) del niño, en donde ha sido posible la curación de la enfermedad; esto se entiende como la remisión completa sostenida por más de 5 años aproximadamente en un 90% de los casos. Sin embargo, en la leucemia aguda mieloblástica (LAM) del adulto, aunque existe notable mejoría en los resultados terapéuticos a largo plazo, las posibilidades de remisión completa y sostenida son del 15 a 40% a cinco años, ello, a pesar de los avances en el desarrollo de nuevos medicamentos antileucémicos, apoyo transfusional y antimicrobiano y advenimiento del trasplante de médula ósea. Las posibilidades de lograr la remisión completa con quimioterapia varía entre 50 y 70%.⁽²⁾

El enfermo con este tipo de leucemia requiere de apoyo suficiente para evitar las complicaciones propias de la entidad o la quimioterapia.

Se necesita apoyo transfusional suficiente, en particular en lo relativo a transfusión de concentrados plaquetarios que eviten hemorragias letales, se requiere uso de antimicrobianos y

antimicóticos profilácticos para evitar la infección por gérmenes patógenos oportunistas durante los periodos de neutropenia.

El tratamiento quimioterapéutico en leucemia mieloblástica se divide en tres etapas:

a) Inducción a la remisión. *Se debe lograr que desaparezca clínica y hematológicamente el cuadro leucémico (menos del 5% de blastos y médula ósea, sin blastos en sangre periférica, más de mil neutrófilos absolutos sin otras citopenias).⁽⁹⁾ La mayoría de los esquemas de inducción de remisión combinan arabinósido de citosina con un antracíclico.⁽³⁾ En esta fase se induce hipoplasia medular grave para que posteriormente se recupere sólo la médula ósea normal; es en esta etapa cuando se precisa apoyo transfusional y medicamentoso.⁽⁵⁾*

b) Tratamiento postremisión. *La terapéutica de consolidación o mantenimiento, posterior a que la entidad ha remitido por completo y su efecto sobre la prolongación de la remisión y la supervivencia son controversiales. Algunos autores han demostrado que el tratamiento quimioterapéutico postremisión, con arabinósido de citosina a dosis altas en ocasiones combinado con asparaginasa prolonga la duración de la remisión. Cuando es posible cabe utilizar trasplante de médula ósea este puede ser alogénico o autotrasplante. En*

esta última variedad se utiliza el autotransplante de células pluripotenciales periféricas movilizadas a la sangre periférica mediante factores de crecimiento hemolinfopoyético como filgrastim o G-CSF o molgramostin o GM-CSF.^(4,11,12)

- c) Quimioterapia de mantenimiento.** *Se apoya en el uso de tioguanina o daunorrubicina con cursos de arabinosido de citosina subcutáneo o intravenoso, que se administra mensualmente durante 24 a 36 meses. La mayoría de los autores están de acuerdo en que el tratamiento de mantenimiento no ofrece mayores ventajas en la supervivencia libre de leucemia.⁽¹¹⁾*

CAPITULO 2

MANIFESTACIONES EN NIÑOS CON LEUCEMIA

2.1 MANIFESTACIONES PROPIAS DE LA ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO

En esta enfermedad con frecuencia existe una anemia profunda, con síntomas acompañantes de lasitud y disnea. A menudo existe dilatación cardíaca, taquicardia y soplos funcionales. Las petequias y la púrpura son a menudo los primeros signos que se observan de la enfermedad. También se incluyen fiebre, sangrado, palidez, debilidad, infección recurrente, agrandamiento de las amígdalas, nódulos linfáticos, el vaso y la gingiva, ulceraciones orales y pequeñas hemorragias de la piel y membranas mucosas. Los pacientes con leucemia son susceptibles a tener un sangrado excesivo, una mala cicatrización e infección después de los procedimientos quirúrgicos orales.^(13,14)

El dolor óseo y articular puede ser notable, por lo que la leucemia debe de ser considerada en el diagnóstico diferencial de niños que presentan dolor óseo o cojera.

Radiográficamente se observan zonas de destrucción ósea y elevación periostica.

Otro destacado grupo de signos y síntomas de leucemia es debido a la proliferación de células leucémicas en vísceras, ganglios linfáticos abdominales.

Los testículos y riñones están a veces difusamente agrandados, el hígado y el bazo suelen estar considerablemente hipertrofiados.^(13,14)

2.2. TRATAMIENTO

En esta parte solamente se hablará de la LA que es la que principalmente afecta a los niños. La estrategia del tratamiento de la LA implica el concepto de la leucemia aritmética.

La médula ósea normal consta de 0.3% a 5% de blastocitos. Bajo condiciones normales, esto representaría aproximadamente de 5 a 10,000 millones de células. En los pacientes con leucemia aguda hay aproximadamente un billón de blastocitos. Una vez que se ha aplicado la quimioterapia efectiva no se pueden

encontrar signos o síntomas de leucemia, se dice que el paciente está en remisión.⁽¹⁾

El número de blastocitos se reducirá de billones a miles de millones y las células leucémicas ya no pueden ser detectadas.

Existen tres fases en la quimioterapia de las leucemias agudas.

*La **primera fase** consiste en inducir un estado de remisión.*

*La **segunda fase** consiste en consolidar el aniquilamiento de las células leucémicas restantes.*

*La **tercera fase** consiste en proporcionar un tratamiento de mantenimiento para evitar que se expanda cualquier masa celular leucémica restante.*

Los pacientes son curados de leucemia cuando ya no permanecen células leucémicas. La supervivencia a largo plazo se presenta cuando la masa de células leucémicas se reduce considerablemente y dejan de incrementarse durante un periodo largo de tiempo. Podría presentarse una recaída cuando la masa de células leucémicas se convierten una vez más en billones de células. En general, una vez que un paciente tiene una recaída es

más difícil de inducir una segunda remisión y, si esto se presenta será de una duración más corta.

Otro concepto implicado en el tratamiento de los pacientes con leucemia aguda es que las células leucémicas podrían emigrar a partes del cuerpo donde los agentes quimioterapéuticos no pueden alcanzarlas. Estas áreas se llaman santuarios y requieren de un especial tratamiento. El santuario más importante de los pacientes con LMA es el sistema nervioso central. De esta manera, los pacientes con LMA serían tratados con irradiación craneal más methotrexato intrarraquideo, además de los agentes antileucémicos comunes. Otro santuario importante (en los hombres) son los testículos.⁽²⁾

Los agentes usados para tratar las leucemias agudas son: Vincristine, Prdnisone, Methotrexate, Mercaptopurine, Daunorubicine, Cytarabine, Mitoxantrone y Cytarabine.^(2,6)

Cuando el trasplante de médula ósea es seleccionado para tratar la leucemia aguda, el paciente debería estar en remisión. Debido a los altos índices de sobrevivencia (cura) a largo plazo después del tratamiento inicial de la leucemia monocítica aguda en niños; el trasplante de médula ósea es normalmente considerado solamente en niños que tengan una

recaída. En estos pacientes se induce una segunda remisión y después de realizarse el trasplante de médula ósea.

2.3 MANIFESTACIONES BUCALES

La frecuencia de manifestaciones bucales es muy variable debido a las discrepancias en la clasificación y los datos bucales iniciales en comparación con los datos posdiagnósticos, sin embargo, son muy frecuentes. Aproximadamente el 60% de los casos de LMA presentan manifestaciones bucales importantes ya que a veces la boca es la primera localización de la enfermedad y el dentista es el primer profesional consultado por las alteraciones bucales que el paciente presenta. Las lesiones en la mucosa durante la leucemia están entre las manifestaciones más identificadas por el odontólogo y los médicos.

Al examen bucal, puede observarse toda la mucosa difusamente pálida, cianótica, roja-azul y ocasionalmente ulceración, necrosis y formación pseudomembranosa de los tejidos papilares y marginales.⁽¹⁵⁾

Las encías se presentan con aumento de volumen que abarca desde la encía libre y adherida hasta la unión

mucogingival, con superficie lisa, brillante color rojo violáceo, cianótico; son de consistencia blanda edematosa con pérdida de puntilleo superficial normal y fragilidad epitelial, también ulceraciones necróticas que provocan gingivorragias, que simulan aftas o herpes, son ulceraciones pequeñas, redondas y ovals de medio centímetro de diámetro. Las ulceraciones severas y la formación de abscesos que tienden a expandirse rápidamente, pueden ser el resultado de un trauma menor de la mucosa bucal.^(15,19)

El cambio que ocurre con mayor frecuencia es una hiperplasia edematosa difusa, tan severa que a veces cubre por completo los dientes, en tales casos las encías suelen sangrar espontáneamente.

Por la infiltración de las células tumorales en la submucosa, la encía marginal crece y forma bolsas falsas, proporcionando un medio ideal para los gérmenes que causan estomatitis necrótica aguda.

Los cambios gingivales son una respuesta directa a la reducción en la resistencia del huésped, relativa a la presencia de placa o irritantes locales en la boca. Hay notable mejoría después del establecimiento de un adecuado cuidado por parte del paciente y la terapia de higiene rutinaria.⁽¹⁹⁾

A medida que la enfermedad evoluciona se pueden observar en las mucosas masticatorias y de revestimiento sujetas a traumatismo, úlceras aftosas, elementos purpúricos característicos de la LMA como son petequias y equimosis así como hematomas, coágulos en el interior de la boca, especialmente en la encía.⁽¹⁹⁾

La infiltración del periodonto puede ocasionar pérdida de las piezas dentarias así como dolor aparentemente dental u óseo. Los dientes pueden tener movilidad por necrosis del ligamento periodontal.

Los infiltrados, cuando involucran vasos importantes de la mucosa yugal pueden provocar procesos trombóticos difusos y llegar a perforar, por necrosis de los tejidos, la mejilla; el olor en esos casos es fétido.^(19,2)

El aumento de volumen de las amígdalas palatinas, así como las linguales, papilas foliadas.⁽²⁰⁾

La infiltración de células leucémicas a lo largo de los vasos puede ocasionar la estrangulación del tejido pulpar y formación de abscesos espontáneos a consecuencia de la infección o áreas localizadas de necrosis por licuefacción de la pulpa de dientes clínicamente y radiográficamente sanos.⁽²⁾

En los enfermos sin dientes el epitelio está conservado y el hueso se ve densamente infiltrado por células leucémicas, lo que causa su destrucción.

Aparte de la encía, otras zonas de la mucosa bucal están afectadas con la leucemia. El lugar de la afección es por lo general, un área sometida a traumatismo, como la mucosa de la línea de oclusión del paladar. Se presenta como una ulcera o absceso que se difunde con rapidez. La candidiasis es habitual en niños con leucemia, que son especialmente susceptibles a esta infección fúngica a causa de: debilitamiento físico general, inmunosupresión, antibioticoterapia prolongada, quimioterapia y mala higiene bucal. Por la frecuente asociación con candidiasis se ven a menudo pseudomembranas blancas, halitosis, lengua saburral y xerostomía.

Las manifestaciones que se observan ocasionalmente son la parálisis de los nervios craneanos, parestesias de labios y mentón, odontalgia, dolor mandibular, dientes con movilidad y dientes extruídos.

Las lesiones esqueléticas producidas por la infiltración leucémica de los huesos son frecuentes en la leucemia, el hallazgo más frecuente es una osteoporosis generalizada, las lesiones osteolíticas resultantes de áreas focales de hemorragias

y necrosis y que llevan a pérdida de hueso trabecular también son frecuentes.⁽²⁾

Se evidencian lesiones esqueléticas en radiografías dentales hasta en un 63% de los niños con leucemia aguda. Las manifestaciones en los maxilares incluyen pérdida generalizada del trabeculado, destrucción de las criptas de los dientes en formación, pérdida de la lámina dura, ensanchamiento de los espacios periodontales y desplazamiento de los dientes y gérmenes dentarios.

Ninguno de los cambios bucales son signos patognomónicos de leucemia; todos ellos pueden estar asociados con otros procesos patológicos locales o sistémicos. En consecuencia, no puede darse el diagnóstico de leucemia solamente por los hallazgos bucales.

Esos cambios, sin embargo, deben alertar al clínico por la posibilidad de que exista un proceso maligno como causa.⁽²⁾

2.4 MANIFESTACIONES PROPIAS DE LA RADIOTERAPIA

Cambios salivales.

La poca saliva circulante es seguida por moco pegajoso acumulado, debido a que los acinos de las glándulas salivales serosas son afectados más que los acinos de las glándulas mucosas. El pH de la saliva puede disminuir hasta un 5.5 (el nivel normal es de 6.8 hasta 7.0).

Los cambios salivales severos y crónicos corresponden a la dosificación de la radiación, al área de tratamiento y a la edad del paciente.

Mucositis.

Los primeros signos de mucositis, un color blanquizco que aparece en la mucosa, se presentan después de que se suministran 1000 rads (10 Gray). Eventualmente la superficie se vuelve eritomatosa. En el paciente no controlado pueden aparecer islas de ulceración después de 3000 rads. A medida que progresa el tratamiento puede afectarse la mucosa entera, las coronas de acero cromo y mantenedores de espacio fijos mal ajustados agravan la mucositis.⁽¹⁵⁾

Otras complicaciones agudas.

Los pacientes experimentan la pérdida del sabor, una dificultad para tragar, pérdida de apetito, náuseas, malestares y la pérdida de peso. Los pacientes con alguna intervención quirúrgica en cabeza o cuello pueden desarrollar un edema de la mucosa bucal, de las áreas submentales y submaxilares y de la lengua debido a un drenaje venoso y linfático dañado. También se desarrollan trismus.⁽¹⁶⁾

Caries por radiación.

La caries de radiación, normalmente aparece por primera vez en las áreas cervicales de los dientes. Si no se controla la caries afectará todo el diente con una fractura en el margen gingival. Otras áreas del esmalte se desecan y las superficies incisales y oclusales son severamente desgastadas, exponiendo

la dentina subyacente. Hasta ahora no se comprenden las razones de la caries de radiación. La caries rápida de los dientes de la radiación de la cabeza y el cuello, independientemente del campo de tratamiento apoya la conclusión de que los cambios ambientales orales son los responsables.^(16,17)

Cambios óseos y defectos de desarrollo.

El hueso absorbe una gran cantidad de radiación comparado con un volumen igual de tejido blando. La alta densidad ósea de la mandíbula y la baja vascularidad la hace vulnerable a la osteoradionecrosis. La radiación reduce el número de células óseas, produce una fibrosis progresiva y una disminución general en la vascularidad a través de la oclusión de los pequeños vasos. El uso de la radiación en los niños que padecen leucemia afecta el desarrollo de los dientes y del hueso, normalmente tienen un subdesarrollo considerable en las raíces y el hueso.⁽¹⁸⁾

2.5 MANIFESTACIONES PROPIAS DE LA QUIMIOTERAPIA

Muchos agentes de quimioterapia que se usan en el tratamiento de la leucemia en niños, tienen efectos colaterales tóxicos. La mucositis y la disfunción de la glándula salival aparecen en la boca. La mielosupresión (la supresión de la actividad de la médula ósea en la formación de las plaquetas y glóbulos blancos y rojos) precipita y agrava el tejido blando oral y las infecciones dentales y sistémicas, y contribuye a factores adicionales de riesgo. Aproximadamente del 40 al 50% de todos los niños que reciben quimioterapia sistémica desarrollan cambios orales.^(13,21)

Mucositis.

Los agentes de la quimioterapia dañan la duplicación de las células de la mucosa oral. Los niños frecuentemente se quejan al principio de una sensación de ardor. Esto puede ser seguido por eritema, ulceraciones locales o hasta descamación general de la mucosa oral.

Los agentes de la quimioterapia asociados con la mucositis son el methotrexato, la citarabina, la ciclofosfamida, la daunorubicina, el hidrocloreuro de doxorubicina, etc.

La mucositis generalmente se agrava por la placa, calculo, dientes en mala posición, coronas de acero cromo mal colocadas y mantenedores de espacio mal puestos (en especial los fijos). Esto puede agravarse cuando los pacientes tienen una combinación de radio quimioterapia.

Infecciones orales con mielosupresión.

Los agentes de la quimioterapia que precipitan la mucositis también tienden a deprimir la médula ósea lo cual produce una disminución en las plaquetas sanguíneas (trombocitopenia) y en los leucocitos (leucopenia), trastornando el mecanismo hemostático e inmune de los pacientes.⁽²²⁾

La infección es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con leucemia, La boca es un depósito de microorganismos. Los factores que predisponen la infección son la neutropenia, el daño mucosal, la enfermedad periodontal, la disfunción inmune hematológica y los procedimientos iatrogénicos.⁽²¹⁾

Caries.

Los niños con leucemia que reciben quimioterapia a largo plazo pueden experimentar cambios sutiles en la saliva que van desde cambios microbianos hasta disminuciones en la cantidad y calidad de la saliva. Finalmente surgen patrones de caries

(quimiocaries) similares a los observados después de la radiación.⁽⁸⁾

2.6 MANEJO DEL CUIDADO DE LA SALUD ORAL DURANTE EL TRATAMIENTO

Los niños con leucemia están en una categoría especial del manejo del cuidado de la salud oral. Dirige todo el cuidado dental hacia la promoción y mantenimiento de la integridad del tejido y la prevención de las infecciones en la región. Idealmente el exitoso cuidado de la salud oral incluye la evaluación del pretratamiento y la información, las instrucciones en el cuidado oral, el tratamiento de las enfermedades dentales y periodontales, el cuidado sustentador durante el tratamiento y el cuidado complementario. Los pacientes que reciben una terapia de radiación o de quimioterapia deben de entender que la buena higiene oral es esencial para reducir las complicaciones orales de su tratamiento.

El virus del herpes simple, tipo 1 causa las infecciones virales sintomáticas más comunes. Asociado con la ruptura del tejido, puede producir la invasión de microorganismos orales en la circulación sanguínea.⁽²²⁾

Las infecciones orales causadas por las bacterias gramnegativas causan problemas en los pacientes con neutropenia. Hasta el 50% de los casos de septicemia parecen relacionarse con los padecimientos orales. Esto confirma que el control de las enfermedades orales antes y durante la terapia son componentes necesarios para el tratamiento de la leucemia.⁽²²⁾

*Las infecciones micóticas orales son frecuentes y constituyen el resultado de las especies *Candida* en los pacientes de leucemia. Los organismos pueden propagarse desde la boca hasta el esófago y finalmente causar candidemia.*

Actualmente las infecciones bacterianas en los pacientes inmunocomprometidos son de poca importancia. Con los primeros síntomas de infección, los pacientes neutropénicos son tratados con antibióticos de amplio espectro.

*Pero aún es necesario un tratamiento local de las lesiones de la mucosa y dentales. La prevención y manejo de las infecciones micóticas orales debería comenzar con una buena higiene oral del niño. Las infecciones de *Candida* establecidas pueden ser tratadas con nistatina oral, amfotericina B y nitrato de miconazol. La profilaxis con miconazol intravenoso y amfotericina B puede controlar las infecciones sistémicas de la *Candida*.⁽²²⁾*

Los medicamentos antivirales, antibacteriales y antimicóticos efectivos no disminuyen la importancia de la higiene oral. El manejo de los tejidos orales reduce, con frecuencia, la necesidad del uso de medicamentos potencialmente tóxicos adicionales para estos pacientes.

Los agentes de limpieza y lubricantes orales más comúnmente usados son la solución salina normal y las soluciones de bicarbonato de sodio. El bicarbonato de sodio amortigua los fluidos ácidos orales y disuelven el moco y restos menores. Otros productos incluyen saliva artificial, enjuagues orales, aerosoles y fluoruros en varias formas, concentraciones y métodos de aplicación.

Las instrucciones, materiales y procedimientos deben ser seguros y fáciles de usar y también efectivos y económicos. Los pacientes deben cepillarse o hacer que alguien los cepille en las áreas cervicales de sus dientes donde aparecen primero los patrones clásicos de caries de radiación y quimiocaries.

Se recomienda la aplicación de 0.4% de gel de fluoruro estañoso tópico, por lo menos una vez al día con la misma técnica de cepillado.⁽²⁾

Para la limpieza interproximal los palillos y los cepillos interproximales son efectivos y fáciles de usar.

Los pacientes de quimioterapia tienen que ajustar sus métodos de higiene oral a sus estados hematológicos. Cuando el conteo de plaquetas disminuye a 20,000 por mm³, los cojinetes de limpieza con punta de caucho esponjoso desechable substituyen a los palillos de madera.

Durante la radiación y quimioterapia, manténgase los tejidos orales hidratados con frecuentes enjuagues de agua. El moco puede ser diluido con soluciones de 5% de bicarbonato de sodio. Use enjuagues que controlen la actividad bacteriana y micótica. El gluconato de Clorexidina (Peridex) es un agente antimicrobiano que es efectivo en el control de las primeras infecciones periodontales.⁽⁶⁾

El líquido de Kamillosan usado profilácticamente en los pacientes que reciben radiación previene, en la mayoría de los casos la mucositis generalizada. En otros retarda el daño tisular hasta los últimos días de la terapia de radiación. Los pacientes que reciben quimioterapia tuvieron resultados benéficos similares durante el cuidado profiláctico con líquido de Kamillosan.

Los procedimientos de higiene, tanto de irrigación como de debridamiento mecánico, deberían ser realizados tres veces al día. Si se incrementan las complicaciones del tejido, también debería incrementarse la frecuencia del cuidado oral. Varios anestésicos, analgésicos y agentes de recubrimiento mucosal pueden controlar el dolor. Entre estos se incluyen el Benadril, El Kaopectate, La leche de magnesia, la Orabasa, La Xilocaina viscosa, el Gel Oratect y los analgésicos sistémicos. Sin embargo no hay evidencia experimental para establecer la eficacia de cualquier combinación.⁽²⁾

2.7. CUIDADO ORAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO

El término del tratamiento de la leucemia no finaliza las complicaciones orales. La xerostomía producida por la radiación y la acidez del resto de los fluidos orales persiste.

Todavía son polémicos los riesgos de extracciones dentales después de la terapia con radiación. A pesar de las cuidadosas instrucciones para el cuidado dental de la perirradiación, el manejo dental y la higiene oral continuada, los dentistas tienen que extraer con frecuencia dientes. El tiempo de intervalo entre la

terapia de radiación y la extracción dental tiene poca importancia en la presencia de complicaciones óseas.

Todos los investigadores están de acuerdo en practicar extracciones cuidadosamente en pacientes que han recibido radiación. La extracción implica una alveolectomía y cierre primario para eliminar el potencial de los bordes óseos agudos que dañan la mucosa y la cobertura antibiótica.

Después de la quimioterapia la función y tejidos del niño vuelven a la normalidad. La saliva fluye y la calidad mejora y se recupera la médula ósea. Sin embargo, un cuidado oral meticuloso debe continuarse debido a muchos cambios ambientales orales subclínicos. Como no existe contraindicación para la odontología rutinaria, en caso de que se indiquen procedimientos invasivos como las extracciones y la cirugía periodontal, los clínicos deben de consultar al oncólogo sobre el estado hematológico del paciente.^(2,23)

CONCLUSIONES

Las manifestaciones bucales de la leucemia son muy importantes. Muchas veces el odontólogo es consultado antes que el médico porque los pacientes creen que sus alteraciones pueden ser de origen dentario.

Las complicaciones orales más comunes de las terapias utilizadas en niños con leucemia son: la mucositis, la disfunción de la glándula salival, las caries dentales, el sangrado y las infecciones de orígenes bacteriano, micótico y viral. Muchas complicaciones pueden ser prevenidas o reducidas en su intensidad mediante la evaluación de pretratamiento, el control de las enfermedades dentales y periodontales existentes, y la iniciación de las medidas profilácticas y de mantenimiento.

Desafortunadamente muchos niños reciben un cuidado oral cuando la leucemia ya esta avanzada y la urgencia del tratamiento de la enfermedad es mayor que la necesidad de tener un manejo del cuidado de la salud dental. Muchos menores tampoco logran seguir los requerimientos básicos del cuidado oral. Una investigación más profunda en oncología dental nos dará nuevos procedimientos y materiales para el cuidado oral de

los pacientes con cualquier tipo de cáncer y así lograr que sus tratamientos sean menos dolorosos y sean más exitosos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- VINARY KUMAR, RAMZI S. COTRAN, STANLEY L. ROBBINS. *Patología Humana*. Ed 5ª Interamericana McGraw-Hill. Pp. 381-6.
- 2.- RALPH E. Mc DONALD, DAVID R. AVERY. *Odontología_Pediátrica y del Adolescente*. ed. 6a. Mosby/Doyma Libros: 1995; p.p. 608-620.
- 3.- JOSÉ VICENTE BAGÁN SEBASTIÁN, ALEJANDRO CEBALLOS SALOBREÑA, AMBROSIO BERMEJO. FENOLL, JOSÉ MANUEL AGUIRRE URIZAR, MIGUEL PEÑARROCHA DIAGO. *Medicina Oral*. Ed. Masson. S.A.: 1995; p.p. 613-617.
- 4.- GERALD B. MERENSTEIN, ADAM A. ROSENBERG, DAVID W. KAPLAN. *Manual de Odontopediatría*. Ed. El Manual Moderno, S.A. de C.V.: 1997; p.p. 770-774.
- 5.- ELIZABETH R. McANARNEY, DONALD P. ORR, RICHARD E. KREIDE, GEORGE D. COMERCI. *Medicina del_Adelescente*. Médica Interamericana: 1994; p.p. 453-460.
- 6.- BOBBY DON CHESTAM, ROBERT J. HENRY. *A dental complication involving Pseudomons during chemoteropy for acute lymphsblastic leukemia*. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 1994; 18(3):215-17.

- 7.- YLVA BRITT WAHLIN and ANNA KARIN HOLM, UMES SWEDEN. **Changes in the oral microflora in patients with acute leukemia and related disorders during the period of induction therapy.** *oral Surg, oral Med, oral Patol* 1988; 65:411-7.
- 8.- LEE R. JONES, BELA B. TOTH and HARRIS J. KEENE. **Effects of total body irradiation on salivary gland function and caries associated oral microflora in bone marrow Hansplant patients.** *oral Surg, oral Med, oral Pathol.* June 1992; 73:670-6.
- 9.- LITTLE JAMES W., FALACE DONACA A. **Dental Management of the medically compromised.** St. Luis Ed. Mosby Company: 1988; p.p. 348, 349, 372, 373, 377, 378.
- 10.- HARVEY, JOHNS, McKUSIK, OWENS, ROSS. **Tratado de Medicina Interna.** Ed. 22ª: Ed. Interamericana McGraw-Hill: 1994; Vol 11: p.p. 495-505.
- 11.- ROSE L. F. **Medicina Interna en Odontología.** ed. 2da. Ed. Salvat Editores S.A. 1992; (1):396-401.
- 12.- KELLEY W. **Medicina Interna.** Ed. Panamericana: 1990 (1): 1217-19, 1261-66.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 13.- SHUBICH ISAÍAS. **Leucemia aguda: manifestaciones orales: tratamiento.** *Práctica odontológica.* 1990; 11 (9):21-27.
- 14.- MYOKEN-Y; SUGATA-T; KYO-TI; FUYHARA-M. **Pathological features of invasive oral aspergillosis in patients with hematologic malignancies.** *J-oral-maxillofac-surg.* 1996-mar; 54(3):263-70
- 15.- STINNETT; ELRABETH ANN. *Etal.* **The defection of oral candida in Pediatric leukemia patients.** *Pediatric dentistry.* Jul-Agust 1992; 1(4):236-9.
- 16.- MICHAEL C. WILLIAMS; GEORGE T. R. LEE. **CHILDHOOD. Leukemia and dental considerations.** *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 1991; 15(3):160-3.
- 17.- ULLA PAJARI; PAIVI OLLILA; MARAATTA LANNING. **Incidence of dental caries in children with acute lymphoblastic leukemia is related to the therapy used.** *Journal of Dentistry for children.* 1995 (Sept-Oct):349-52.
- 18.- McCARTHY PHILLIP L.; GERALD SHKLAR. **Enfermedades de la mucosa bucal** ed. 2da. Ed. Ateneo: 1985; p.p. 353-9.

- 19.- AKIMURA HIRAKI; SEIJI NAKAMURA; KIHACHAIRO ABE; YASUHARA TAKENOSHITA; YASUFUMI HORINOUCI; MAJANORI SHINOHARA and KANEMITSU SHIRASUNA; FUKUOKA. *Oral Surg, oral Med, oral Pathol, oral Radiol Endod.* 1997; 83:555-61.

- 20.- DÍAZ, JULIO-VILLAPOL, LUIS OSCAR. *Enfermedades de la_boca.* ed. 1ra. Ed. Mundi; Vol. III p.p. 2515-20, 2532-5.

- 21.- DOUGLAS E. PETERSON and C. DANIEL OVERHOLSER. *Increased morbidity associated with oral infection in patients with acute nonlymphocitic leukemia.* *Oral Surg.* April 1981; 51 (4):391-3.

- 22.- ANTHONY BARRET. *A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia.* *Oral Surg, oral Med, oral Pathol.* 1987; 63:313-6.

- 23.- MYOKEN-Y; SUGATA-T; KYO-T; FUJIHARA-M; MIKAMI-Y. *Early surgical management of invasive gingival aspergillosis in a neutropenic patient with leukemia: a case report.* *Int-J-oral Maxillofac surg.* 1997; 26(1)51-3.