



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANIFESTACIONES PERIODONTALES DE LA LEUCEMIA
AGUDA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

IVÁN RENÉ SORIANO PÉREZ

TUTORA: Mtra. AMALIA CRUZ CHÁVEZ



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.

A Dios.

Gracias por haberme dado la oportunidad de estar aquí y poder lograr muchas de mis metas.

A mi Familia.

Gracias por el apoyo recibido durante toda una larga etapa que ahora concluye, por sus ánimos, apoyo y en especial, muchas gracias; Papá por haberme brindado todas las herramientas para poder concluir este gran objetivo.

A mis amigos.

A todos aquellos que durante esta linda etapa estuvieron a mi lado y no solo a mis compañeros de la facultad, gracias también a aquellos que confiaron en mí y se pusieron en mis manos para poder aprender y practicar esta noble carrera.

A la Mtra. Amalia Cruz Chávez

Por su dedicación, paciencia y conocimiento que me brindo para la elaboración de este trabajo. Gracias también a Karina que sin interés ni obligación me brindo su ayuda durante este tiempo.

A la Mtra. María de Lourdes Eriksen Persson

Por haber sido un ejemplo durante mi primer año y ahora por orientarme en esta última etapa de la carrera.

UNAM: Facultad de Odontología.

Gracias por permitirme entrar a tus aulas, a tus clínicas; a todos los doctores por brindarme el conocimiento que me servirá para ejercer de una manera correcta y responsable la carrera de cirujano dentista...

¿Cómo no te voy a querer?

Por mi raza hablara el espíritu. 2010

ÍNDICE.

1.- INTRODUCCIÓN	5
2.- PROPÓSITO	7
3.- OBJETIVO	7
4.- LEUCEMIA	8
4.1 Antecedentes	8
4.2 Definición	11
4.3 Etiología	11
4.4 Frecuencia	13
4.5 Clasificación general	15
4.5.1 Clasificación leucemia aguda	16
4.5.2 Clasificación leucemia crónica	19
5.- LEUCEMIA AGUDA	22
5.1 Definición	22
5.2 Etiología	22
5.2 Frecuencia	23
5.3 Clasificación	24
5.4 Manifestaciones clínicas	24
5.5 Datos de laboratorio	26
5.6 Diagnóstico	27
6.- ENCÍA	31
6.1 Definición	31
6.2 Clasificación	32
6.3 Encía libre o marginal	33
6.4 Encía interdental o papilar	35
6.5 Encía insertada o adherida	35
6.6 Componentes estructurales de la encía	36
6.6.1 Epitelio gingival	36
6.6.2 Membrana basal	43
6.6.3 Tejido conectivo gingival	44

7.- MANIFESTACIONES PERIODONTALES DE LA LEUCEMIA AGUDA	47
7.1 Agrandamiento gingival	50
7.2 Úlcera	53
7.3 Hemorragias gingivales	55
8.- TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA	57
9.- COMPLICACIONES BUCALES DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA	62
9.1 Mucositis	62
9.2 Osteorradionecrosis	66
9.3 Enfermedad de injerto contra el huésped	67
9.4 Xerostomía	71
9.5 Otras	73
10.- CONCLUSIONES	74
11.- FUENTES DE INFORMACIÓN	75

1. INTRODUCCIÓN

Algunas enfermedades sistémicas presentan manifestaciones dentro la cavidad oral. La leucemia aguda es una enfermedad agresiva de rápida evolución, un trastorno proliferativo maligno cuyo origen inicia en la célula progenitora hematopoyética, la cual pierde la capacidad de diferenciación y maduración por lo que se genera un grupo de este tipo de células progenitoras indiferenciados en sangre, medula ósea y otros tejidos.

Se desconoce la causa o las causas que originan la leucemia pero se sabe que están relacionadas con ciertos factores de riesgo, estos diversos factores son predisponentes para desencadenar estas hemopatías. Entre los que más destacan se encuentran los genéticos, las inmunodeficiencias, ciertos factores ambientales y los virus.

Entre las leucemias la que presenta con mayor frecuencia alteraciones bucales son las leucemias agudas, por tal motivo nos enfocaremos a las manifestaciones clínicas que se presentan durante la enfermedad y el tratamiento de ésta.

Una detección oportuna podría salvar la vida de estos pacientes, esta enfermedad sistémica tiene en la mayoría de los casos alteraciones orales primarias y será de suma importancia el reconocer estos signos y síntomas para poder proporcionar una atención adecuada y oportuna.

Las manifestaciones que se presentan pueden ser signos o síntomas de la propia enfermedad o en algunas ocasiones nos podrán indicar la evolución en la que se encuentra ésta. Las manifestaciones gingivales de la leucemia aguda incluyen agrandamiento gingival, ulceración y petequias.

Siendo la cavidad bucal susceptible a manifestar patologías en cuanto surge un cambio sistémico, es importante analizar el tratamiento que recibirá el paciente durante esta enfermedad, ya que los tratamientos sistémicos que se administran durante ésta, pueden dañar o alterar de manera transitoria o permanente las estructuras y los tejido bucales.

La finalidad de este trabajo es revisar la literatura reciente sobre este padecimiento y los tratamientos actuales, así como sus repercusiones locales y sistémicas, lo cual nos ayudará en el manejo dental que les podemos brindar a estos pacientes sin olvidar la importancia de la estrecha colaboración con el especialista responsable.

2. PROPÓSITO

La cavidad oral es susceptible a manifestar patologías durante la presencia de algunas enfermedades sistémicas. En la leucemia aguda las manifestaciones orales son primordiales ya que se pueden presentar de forma primaria y cuando aún no ha sido diagnosticada sistémicamente podemos remitirlo con el especialista correspondiente. Por este motivo el propósito de este trabajo es saber cuáles son estas manifestaciones que nos ayudarán a obtener un diagnóstico temprano y oportuno, favoreciendo un mejor tratamiento, lo que repercutirá en una mejor calidad de vida de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

Conocer las manifestaciones que se presentan en la cavidad oral durante la presencia de la leucemia aguda así como su evolución esta enfermedad.

Conocer los factores que pueden incrementar la intensidad de estas manifestaciones durante este padecimiento y las complicaciones orales que pudieran surgir durante el tratamiento sistémico de la leucemia aguda.

4. LEUCEMIA.

4.1 Antecedentes.

La leucemia fue analizada en el mundo hace aproximadamente 200 años, sin recibir aun nombre, la enfermedad desde su aparición ha sido investigada constantemente debido a sus dramáticas manifestaciones clínicas, su frecuencia e impacto en la niñez.¹

Velpeau describe por primera vez la enfermedad en 1827, el cual observó un paciente de 63 años con fiebre, debilidad y un crecimiento descomunal del abdomen. En la autopsia encontró un hígado y bazo de gran tamaño, tan solo el bazo tenía un peso de 4 Kg., el cual tiene un peso en salud de aproximadamente 200 grs., y describió la sangre como: “la sangre era como una papilla de avena que recordaba la consistencia y el color de las levaduras del vino tinto” (Velpeau 1827).¹⁻²

Fue en 1839 cuando Barth estudió a un paciente, cuya sangre fue analizada por Doneé, el cual observó y describió a la sangre como: “glóbulos mucosos muy parecidos a las células del pus” (Donné 1839). De esta manera fue Doneé quien observó por primera vez microscópicamente las células leucémicas.¹

En 1845, John Bennett en Edimburgo y Rudolf Virchow, en Berlín, describieron en publicaciones independientes, dos casos de autopsia con grandes similitudes. Como hecho importante ambos reportaron esplenomegalia así como un cambio de color y consistencia en la sangre.¹⁻²

Bennett pensó que se trataba de pus en la sangre una enfermedad conocida en esa época como piohemia, su publicación apareció en octubre de 1847.¹⁻²



Fig. 1 Dr. Rudolf Ludway Karl Virchow³

Virchow (Fig. 1) por su lado reportó otra interpretación a los resultados, recordó que la sangre normal contenía los mismos corpúsculos pálidos observados en el pus de individuos con infección, y eran iguales a los encontrados en la sangre de su paciente. La única diferencia era que la proporción de corpúsculos pigmentados (eritrocitos) y corpúsculos pálidos (leucocitos) estaba invertida en este caso, en el que no encontró infección. Por este motivo decidió no darle el nombre de la enfermedad piohemia, como lo hizo Bennett y la nombro simplemente “sangre blanca”. Dos años después este término se acuñó con terminología griega y recibió el nombre de leucemia.¹

A ellos se acredita la definición de leucemia, y el reconocimiento de su importancia como entidad patológica discreta.²

Con el estudio de más pacientes con leucemia, Virchow reconoció que no todas las leucemias se relacionaban con un incremento en el mismo estirpe de célula blanca (leucocito), describiendo que en algunos casos los corpúsculos blancos eran granulares con núcleos irregulares o divididos y el bazo estaba crecido en exceso, y en otros casos, los corpúsculos eran agranulares con núcleos redondos y los ganglios linfáticos del paciente mostraban crecimiento, Virchow publicó una serie de reportes en 1847, 1849, 1853 y 1864 donde comunicaba la relación entre los corpúsculos blancos y la nueva enfermedad y propuso dos tipos de patología: la leucemia esplénica y la leucemia linfática, es probable que estas distinciones observadas se refieran a lo que ahora se clasifican como leucemias mieloide y linfoide.¹⁻²

Una clasificación adicional de las leucemias propuesta por Ebstein en 1889 refería que, un tipo de leucemia tenía un pronóstico poco favorable y no respondía al tratamiento. A este tipo de leucemia lo nombró: Leucemia aguda, el segundo recibió el nombre de: Leucemia crónica, debido a que el paciente podía recibir alivio temporal de los síntomas.²

En 1964 dos médicos, Dameshek y Gunz comenzaron a llevar a cabo sus estudios tanto en pacientes como en autopsias de pacientes con leucemia para así poder analizar la enfermedad y poder encontrar soluciones a las incógnitas que aun se tenían.¹

4.2 Definición

La leucemia también conocida como leucocitosis, es un cáncer progresivo de la sangre que se caracteriza por el aumento permanente, anormal y desordenado del número de leucocitos (linfocitos, monocitos, granulocitos, eritrocitos, megacariocitos), comienza su desarrollo en la médula ósea y puede extenderse a la sangre, linfonodos, bazo, hígado y sistema nervioso central (el cerebro y la médula espinal). Esta consiste en la clona de células hematopoyéticas cuyo origen primario es la médula ósea (Ruiz-Argüelles G: 1994).⁴

Su nombre etimológicamente proviene del griego derivándolo de leuc *leuco* = λευκός, "blanco"; y emia= αἷμα, "sangre", "sangre blanca".²⁻⁴

4.3 Etiología

La leucemia se origina por alteración de los genes que controlan los procesos de maduración, proliferación y muerte celular.⁵

Aun en la actualidad se desconoce la causa o las causas que originan la leucemia pero se sabe que está relacionada con ciertos factores de riesgo, estos diversos factores son predisponentes para desencadenar estas hemopatías. Entre los factores que más destacan se encuentran los genéticos, las inmunodeficiencias, ciertos factores ambientales y los virus.⁵

Dentro del origen genético, existe una versión en la cual intervienen los protooncogenes, estos son genes cuyos productos promueven el crecimiento y la división celular, codifican factores de transcripción que estimulan la expresión de otros genes, las moléculas de transducción de señales que estimulan la división celular y reguladores del ciclo celular que hacen que la célula progrese a través de este ciclo. Los genes supresores de

tumor también se ven involucrados en la aparición de leucemias aunque su frecuencia es menor. Esto lo podemos afirmar gracias a los nuevos análisis citogenéticos que han permitido conocer las afecciones cromosómicas presentes en las leucemias.⁵

Entre los factores genéticos, podemos mencionar el hecho de que tiene mayor probabilidad de padecer esta enfermedad gemelos homocigotos con respecto a la población sana, también se ha encontrado que esta enfermedad afecta más a pacientes afectados de cromosomopatías como son los síndromes de Down, Klinefelter, Blomm y de Fanconi, así como la estrecha relación que tienen las leucemias con el cromosoma filadelfia o translocación filadelfia.⁴

En cuanto a los factores ambientales, se relaciona a la radiación que pudo haber existido antes de presentar la enfermedad, ejemplos claros de ello son, las explosiones atómicas de Hiroshima y Nagasaki y la prevalencia de esta enfermedad en la población, así como la radiación que tras los accidentes nucleares en Chernobyl provocaron un incremento de esta enfermedad en la población. Se han encontrado también informes sobre leucemia en niños que fueron expuestos a rayos x durante el primer trimestre del embarazo, así como en personas que viven cerca de plantas nucleares expuestas a campos electromagnéticos aunque esta teoría a la fecha no ha sido bien aceptada.⁵

Algunos otros factores que se han relacionado con la aparición de la enfermedad son algunos medicamentos y toxinas en especial el benceno y el tolueno así como sus derivados, algunos otros compuestos orgánicos relacionados, que son utilizados en la industria del calzado, en las tintorerías y también los pesticidas en la agricultura. Existe una relación importante entre las leucemias y el tratamiento antineoplásico.⁵⁻⁶

Se sugiere una teoría en relación con los virus, ya que se ha encontrado la leucemia viral en especímenes animales; esto induce a que pueda existir una relación entre agentes infecciosos virales y la leucemia humana. Algunas investigaciones sugieren al virus HTLV-1 como posible causa de leucemia. Aunque algunos agentes leucomógenos participan de manera independiente en la génesis en cada una de las variedades de leucemias como es la participación del virus de Epstein-Barr.⁵

Por su parte Gravees propone que el aumento de incidencia de este tipo de leucemia linfocítica aguda quizá se deba a situaciones geográficas muy específicas y que la movilidad de la población mundial y su mezcla racial predisponen a trastornos infecciosos, lo que propone esta teoría sería que el “estrés proliferativo inmunitario”, consecutivo a una maduración anormal favorecería las mutaciones que causan la aparición de leucemia.⁵

Estos tumores agresivos, compuestos de linfocitos inmaduros (linfoblastos) aparecen predominantemente en niños y adultos jóvenes, aunque bien pueden aparecer en cualquier etapa de la vida.⁴

4.4 Frecuencia.

La presencia de esta enfermedad varía considerablemente de acuerdo a la ubicación geográfica, hoy se puede ubicar por género la incidencia en todos los tipos de leucemia, una afección mayor para hombres que en mujeres. En 2010 se espera que un 57% de los nuevos casos de leucemia afecte principalmente a hombres.⁶

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia con mayor frecuencia en la infancia y representa casi del 25% al 30% de todas las neoplasias en pacientes menores de 15 años. Cada año se diagnostica

cáncer a casi 150 de cada millón de niños menores a 20 años de edad, esta es la cuarta causa de muerte después de lesiones no intencionales, homicidio y suicidio.⁵

Hoy en día el correcto tratamiento que puede incluir cirugía, quimioterapia y radioterapia ha mejorado notablemente la supervivencia, de esta manera la tasa general de supervivencia a cinco años en el cáncer pediátrico es ahora mayor a un 75%. Se prevé que en 2020 uno de cada 600 adultos será un sobreviviente de este.⁷

La relación que existe entre LLA y leucemia mielocítica aguda (LMA) en niños es de 4:1. A diferencia de LLA, LMA se distribuye igual entre razas, así como el género masculino como el femenino son igualmente afectados, aunque se han observado variaciones geográficas en incidencia y subtipos de leucemia.⁵

Para LMA en México, la incidencia se ha calculado de $1.3 \times 10^{\circ}$ y se ha mantenido estable a diferencia de LLA que ha mostrado un incremento de $7.75 \times 10^{\circ}$, en 1982, a $22.19 \times 10^{\circ}$ en 1991. La LA es importante enfatizar varios puntos como la relación que esta tiene con la edad siendo su máxima expresión a una edad de 4 años tanto en la experiencia internacional como los registrados en el Instituto Nacional de Pediatría. En esta si se manifiesta una preferencia por el género masculino.⁵

Un estudio realizado entre enero de 2005 y junio de 2009 en el noreste de México muestra que la LLA sigue siendo la más frecuente con una expresión de 31.85 por millón en la población infantil mientras que LMA se expresó en 4.03 por millón en la población infantil.⁸

4.5 Clasificación

La clasificación de las leucemias ha ido evolucionando a través del tiempo de acuerdo a la tecnología y nuevas investigaciones. Desde 1889 Ebstein clasificó de acuerdo a su evolución a las leucemias en crónicas y agudas, tal clasificación se sigue utilizando hoy en día.²

Dentro de la clasificación de agudas y crónicas se subdividen en leucemia mieloide (no linfoide) y leucemia linfoide de acuerdo con el tipo celular que se presente. De esta manera su división principal es:²

LEUCEMIA	CRÓNICA	AGUDA
LINFOIDE	LCL	LAL
MIELOIDE	LCM	LAM

Cuadro 1 Clasificación general de las leucemias

En 1976 un grupo de médicos franceses, estadounidenses e ingleses (FEI) propuso un sistema de clasificación y nomenclatura basado en las características morfológicas, de células blásticas en frotis con tinción de Romanowsky y en los resultados de tinciones citoquímicas, esto por la

necesidad de unificar criterios y que sirviera para relacionarlos con el pronóstico de la enfermedad.²

Este sistema de amplia aceptación se conoce como clasificación FAB derivado de la asociación franco-americano-británica (FAB). A partir de su creación se ha ido modificando de acuerdo a los avances tecnológicos para poder diferenciar con otras técnicas las células participantes.²⁻⁹

4.5.1 Clasificación de leucemias agudas

Las leucemias agudas (LA), se pueden dividir de mejor manera por medio de la clasificación MIC (morfológica, inmunológica y citogénica).⁹

La clasificación morfológica de las LA se describe de la siguiente manera:⁹

Leucemias linfoblásticas aguda (LLA)

- LA-L1: linfoblástica “típica”
- LA-L2: linfoblástica “atípica”
- LA-L3: parecida al linfoma de Burkitt

Leucemias mieloblásticas agudas (LMA)

- LA-M0: mieloblástica diferenciada mínimamente
- LA-M1: mieloblástica inmadura
- LA-M2: mieloblástica madura
- LA-M3: promielocítica hipergranular
- LA-M4: mielomonoblástica

- LA-M5: monoblástica pura
- LA-M6: eritroleucemia
- LA-M7: megacarioblástica⁹

La clasificación inmunológica se da a través de marcadores inmunológicos, al identificar las células a través de sus características antigénicas, han permitido en el estudio de células hematopoyéticas a reconocer estirpes celulares que difícilmente se pueden clasificar mediante algún método morfológico y citoquímico convencional, a establecer subgrupos inmunológicos en poblaciones celulares normales y en su contraparte leucémica y a definir poblaciones celulares con propiedades biológicas específicas.⁹

La clasificación citogenética se desarrolla a partir de la observación en relación a la presencia frecuente de alteración cromosómica durante la enfermedad. Se encuentra con mayor frecuencia en LA. Esta clasificación será la siguiente:⁵

Citogenética de leucemias agudas linfoblásticas.

- Hiperdiploide bajo con 47 a 50 cromosomas. Esta se encuentra del 10 al 15% de los casos, se presenta en LAL de células pre-B o de células T.
- Hiperdiploide alto con 51 a 68 cromosomas. Presente en 20 al 30% de los pacientes, está ligada a inmunofenotipo pre-B temprano y a conteos de leucocitos menores de 10×10^9 .

- Seudodiploide (46 cromosomas con afecciones numéricas o estructurales). Esta categoría se presenta con mayor frecuencia de un 40 a 50 % de los casos de LAL.
- Diploide (46 cromosomas normales). Se presenta de un 10 a un 30% de los casos.
- Hipodiploide y cercano al haploide. Este cariotipo se encuentra de un 7 a 8 % de los casos.

Citogenética de leucemias aguda no linfoblástica. (LANL)

Las afecciones que se encuentran son de tipo estructural y numérico, a partir de los puntos de rotura se han identificado los genes involucrados en la enfermedad.⁵

- La t(8;21) resulta de la fusión entre los genes AML1 en el cromosoma 21 y el gen ETO que se localizan en el cromosoma 8. Esta se encuentra en un 16% de todos los casos de LANL.
- La t(15;17) es producto de la fusión genética entre el gen PML, que se ubica en 15q22 con el gen RAR α (receptor- α del ácido retinoico) que se ubica en 17q12-21. Esta se presenta en un 8% del total de los casos en niños con LANL y 90% de los casos con leucemia promielocítica aguda (LANL-M3).
- La inversión del cromosoma 16, inv (16) y otras afecciones con 16q, se presentan en un 4 a 10% de todos los casos de LANL y hasta un 50% en pacientes con LANL-M4.
- La monosomía 7 y la delección parcial del brazo largo 7q se observan en un 12% de los diversos subtipos de LANL.⁵

En cuanto a afecciones cromosómicas en la leucemia granulocítica crónica (LGC) es importante mencionar que la t (9;22) se observa en el 95% de los casos con LGC, esta enfermedad se ha relacionado directamente con esta característica la cual es específicamente traslocación del cromosoma 22 al 9; t:9q+;22q- el cual se denomina cromosoma Filadelfia (Cr Ph 1).⁵

4.5.2 Clasificación de las leucemias crónicas.

FAB en un principio se basaba en la apariencia microscópica de las células de la leucemia, sin embargo, en los últimos años, los investigadores han descubierto que las características celulares como la genética y el número de tipos específicos de células ayudan a clasificar la leucemia y predecir su resultado.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por acumulación y proliferación de linfocitos de aspecto relativamente maduro o normal. Se origina en un 90% de los casos en linfocitos de tipo "B". La enfermedad aparece de manera típica en individuos mayores de 50 años, es muy escasa en personas menores de 35 años y casi nula en la infancia. Se clasifica en uno de los dos sistemas citológico, que se conoce como clasificación Rai y Binet.

La clasificación Rai de la leucemia

Se clasifica, leucemia linfocítica crónica en bajo riesgo, riesgo intermedio, y las categorías de alto riesgo, que se corresponden con las etapas 0, I y II, y III y IV:

- Etapa Rai 0 pacientes de bajo riesgo y tienen linfocitosis, un conteo elevado de linfocitos define como más de 15 000 linfocitos por milímetro cúbico ($> 15.000 / \text{mm}^3$).
- Etapa Rai I pacientes de riesgo intermedio y tienen linfocitosis más linfonodos agrandados (adenopatías).
- Etapa Rai II también son de riesgo intermedio, pero tienen linfocitosis además de un agrandamiento del hígado (hepatomegalia) o agrandamiento del bazo (esplenomegalia), con o sin adenopatías.
- Etapa Rai III son de alto riesgo y tienen linfocitosis más anemia, un bajo recuento de glóbulos rojos (hemoglobina $<11 \text{ g / dl}$), con o sin linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia.
- Etapa Rai IV también son de alto riesgo, pero tienen linfocitosis más trombocitopenia, un número bajo de plaquetas en sangre ($<100 \text{ a } 103 / \text{dl}$).

La clasificación por estadíos de Binet se basa de acuerdo con el número de tejidos linfoides que involucre, así como la presencia de recuento bajo de glóbulos rojos (anemia) o el número bajo en plaquetas (trombocitopenia).¹⁰

- Pacientes en estadio A tiene menos de tres áreas de tejido linfoide ampliada y no tiene anemia o trombocitopenia. La inflamación de los linfonodos del cuello, las axilas y la ingle, así como el bazo, son considerados "un grupo", ya sea unilateral o bilateral.
- Pacientes en estadio B tienen más de tres áreas de tejido linfoide ampliada y no tiene anemia, o trombocitopenia.
- Pacientes en estadio C tiene anemia y / o trombocitopenia (plaquetas <100 a 103 / dl).¹⁰

El internacional Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia propone integrar ambos sistemas para un mejor manejo.

Otros tipos de leucemias crónicas son leucemia de células pilosas, leucemia prolinfocítica, leucemia de células T crónica y leucemia mielomonocítica crónica.¹⁰

En cuanto a la clasificación de la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), algunos grupos consideran LMMC como una "pre-leucemia", o "síndrome mielodisplásico," en lugar de un trastorno maligno.⁹⁻¹⁰

5. LEUCEMIA AGUDA

5.1 Definición

La leucemia aguda (LA) se presenta con una combinación de enfermedades diferentes en cuanto a su patogénesis, evolución, anormalidades genéticas, características clínicas, respuesta terapéutica y su pronóstico. Gracias a los avances en los estudios moleculares y citogenéticos han ayudado a identificar los subtipos y se ha podido enfocar en proporcionar un correcto tratamiento contra blancos moleculares específicos.¹¹

La LA es un trastorno proliferativo maligno cuyo origen inicia en la célula progenitora hematopoyética (CPH), la cual pierde la capacidad de diferenciación y maduración por lo cual se genera un grupo de este tipo de células progenitoras indiferenciadas en sangre, médula ósea y otros tejidos.¹¹

5.2 Etiología

Las causas que originan estas enfermedades aun se desconocen específicamente. Se han realizado estudios y avances en los últimos años de los cuales se menciona que la LAL es de origen multifactorial, la cual constituye un grupo heterogéneo de neoplasias malignas. Se proponen varias teorías en cuanto a su desarrollo. La LAL es una enfermedad monoclonal y que la citomorfología y el inmunofenotipo de estas enfermedades no representan necesariamente la célula clonal y causa de la leucemia.⁵

Algunos leucemógenos participan de manera independiente en el desarrollo de LAL, estos factores de alto riesgo son la radiación ionizante, o incluso la presencia del virus de Epstein-Barr en algunas leucemias.⁵

Algunos autores han mencionado que las infecciones comunes en la población infantil pudieran contribuir al desarrollo de LAL. Kinlen propone una hipótesis en la cual menciona a los trastornos infecciosos como origen de la enfermedad, sugiere que algunas LAL se han asociado a la falta de exposición a infecciones de la infancia lo cual trae como consecuencia falla en la regulación del sistema inmunitario normal.⁵

En cuanto al origen de la leucemia aguda mielocítica (LAM) de igual manera es desconocido, sin embargo se conocen factores y agentes predisponentes como causa principal; estos son la exposición a radiación, a rayos X en el feto, administración con benceno, quimioterapia y algunos derivados del benceno y tolueno. El tratamiento quimioterápico tiene una gran relación en el desarrollo de LAM como son los agentes quelantes como procarbazona, nitrosureas, ciclofosfamida, melfalán y recientemente las epipodofilotoxinas como el VP-16 y el VP-26, esto se ha comprobado con la aplicación de esta terapia en enfermos principalmente de linfoma de Hodgkin en conjunto con la radioterapia y que posteriormente tienen un incremento significativo al desarrollar algún síndrome preleucémico que finalmente se convierte en una LAM. A estas leucemias se les conoce como leucemias secundarias.⁵

5.3 Frecuencia

Se calcula que la incidencia anual de las LA en 2.4 x 100 000 habitantes para todos los grupos de edad. Sabiendo que se observará una tasa mayor de LLA en niños e infantes menores de 14 años, y que por el contrario la LMA se presenta con mayor frecuencia en edad adulta.⁵⁻⁶

5.4 Clasificación

De la amplia clasificación que ya se mencionó en el capítulo anterior, existen dos categorías principales dentro de las LA y esta se basa de acuerdo con el tipo celular dominante:

- Leucemia mieloblástica aguda (anteriormente llamada no linfoide, mielocítica, granulocítica.) cuando el defecto se origina y expresa en la línea de diferenciación mieloide.
- Leucemia linfoblástica aguda, cuando el defecto se origina y se expresa en la línea de diferenciación linfoide.⁵

5.5 Manifestaciones clínicas

En la LLA, los pacientes presentan gran variedad de signos y síntomas, como son la fatiga, hemorragias, infecciones o fiebre, esto debido a la disminución de plaquetas y eritrocitos respectivamente. También llegan a presentar artralgia y dolor óseo con mayor frecuencia. Se llega a presentar infiltración leucémica en hígado (hepatomegalia), bazo (esplenomegalia), piel (leucemia cutis) (Fig. 2), linfonodos (linfadenopatía), hueso, encía y sistema nervioso central (SNC).⁶⁻¹¹



Fig. 2 Paciente con LMA. Se observa leucemia cutis¹²

En cuanto a la LMA se puede presentar con muy pocos síntomas aunque esto es variable, el primer signo con el que se puede sospechar de LMA es infección y hemorragias las cuales ponen en riesgo la vida. Los signos y síntomas pondrán en evidencia la disminución en la producción de células hematopoyéticas lo cual conducirá inevitablemente a sufrir anemia, infección o hemorragia. La infiltración extramedular ocurre generalmente en la piel (leucemia cutis) y mucosas. La coagulación extravascular diseminada (CID) puede aparecer en cualquier subtipo de LMA, sin embargo es extremadamente habitual en LAM M3 debido a la actividad tromboplástica de los gránulos de los promielocitos. La CID se acelera cuando las células sufren lisis con el inicio de la quimioterapia. Una característica en las manifestaciones clínicas de LMA es la hepatomegalia o esplenomegalia que ocurre en más del 50 % de los niños que padecen de LMA, el crecimiento masivo de linfonodos es característico en el momento del diagnóstico, la presencia de cloromas, mieloblastomas y sarcoma granulocítico son tumores pequeños que se presentan en pacientes con LMA.⁵⁻¹¹

5.6 Datos de laboratorio

La prueba inicial más útil es la biometría hemática completa CBC (complete blood count) ya que en un 95% de los casos presenta disminución al menos en un tipo celular (citopenia única): neutropenia, trombocitopenia o anemia.⁷⁻¹¹

El recuento de leucocitos es bajo o normal ($\leq 10\,000/\mu\text{l}$) en la mitad de los pacientes, pero el diferencial muestra neutropenia, junto con un pequeño porcentaje de blastos entre los leucocitos normales. Los blastos suelen identificarse sin problemas en los frotis de la sangre periférica de pacientes con recuentos leucocitarios aumentados. También en los frotis de la sangre periférica se muestran anomalías eritrocíticas, como forma de gota.⁷

La cifra de plaquetas suele estar disminuida, en algunas ocasiones de manera grave (trombocitopenia).⁷

La química sérica, en especial el ácido úrico y la deshidrogenasa de lactato (LDH), suelen estar incrementadas al momento del diagnóstico.⁷

El diagnóstico de LLA se establece mediante el análisis de médula ósea, el cual muestra infiltración homogénea de blastos leucémicos que reemplazan a los elementos medulares normales.

La técnica de aspirado de la médula ósea permite distinguir la morfología de la célula afectada por tal motivo la diferenciación entre LLA y LMA.⁷

La inmunofenotipificación de los blastos de LAL mediante citometría de flujo ayuda a distinguir la LLA de células precursoras B de LLA y LMA de células T.⁷

Las tinciones histoquímicas de leucemias mieloblásticas y monoblásticas permiten distinguir LLA de LMA.⁷

La radiología se utilizará como auxiliar en el diagnóstico, una radiografía torácica puede mostrar ampliación del mediastino anterior y compresión de la tráquea secundaria por linfadenopatía o infiltración tímica.⁷

Las placas simples de huesos largos y la columna pueden mostrar desmineralización, elevación del periostio, detención de las líneas de crecimiento o compresión de los cuerpos vertebrales.⁷

La ecografía abdominal puede mostrar agrandamiento de los riñones por infiltración leucémica o nefropatía por ácido úrico así como adenopatía intraabdominal.⁷

5.7 Diagnóstico.

El estudio de biopsia y aspirado de médula ósea (Fig. 3) es fundamental para un correcto diagnóstico. Es importante distinguir el linaje leucémico para establecer si es mieloide (LMA) o si se trata de linfoide (LLA), también es conveniente distinguir los casos de síndromes mielodisplásicos y reconocer cuando se trata de una LA secundaria a un tratamiento oncológico previo, esto será fundamental para un pronóstico y tratamiento adecuado.¹¹

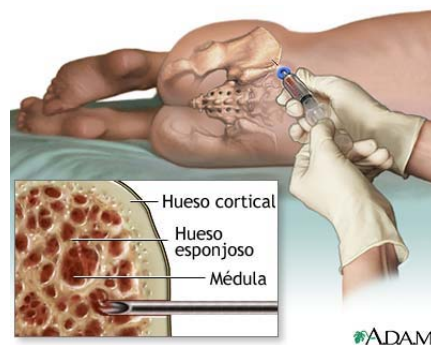


Fig. 3 Aspirado de médula ósea¹³

Para que se interprete de manera correcta es básico el encontrar formas blásticas leucémicas y su caracterización morfológica. En general, el blasto leucémico es una célula de pequeño a mediano tamaño (12 a 30

micras en promedio) aunque en variedades monoblásticas se pueden encontrar de gran tamaño. Poseen un núcleo redondo, ovalado o irregular y destaca la presencia de uno o más nucléolos, el citoplasma suele ser escaso. Los bastones de Auer son característicos de las variedades mieloides y llegan a agruparse en “empalizada” en algunas variedades de LMA.¹¹⁻¹⁴

La LLA se diagnostica cuando se demuestra que más del 25% de las células medulares corresponden a una población de células homogéneas de linfoblastos. Esto vendrá acompañado de un estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), por medio de este método podremos saber en que estadio se encuentra y ofrecer un mejor tratamiento de acuerdo al avance de la enfermedad.¹⁴

Para el diagnóstico en LMA será fundamental un estudio de aspirado y biopsia en la médula ósea en el cual mostrará una médula hipercelular constituida por una proliferación monótona de células, cuyas características podrán catalogar a la enfermedad según los criterios de la clasificación FAB.¹⁴

Se deberá realizar un diagnóstico diferencial que se basará en los antecedentes y exploración física, y en primer lugar se deberá distinguir entre las LLA y LMA. Así como otros tumores malignos que también pueden infiltrar la médula ósea y causar alguna insuficiencia como son neuroblastoma, el rhabdomyosarcoma, el sarcoma de Ewing o el retinoblastoma, de igual manera existen causas de insuficiencia medular primaria, como la anemia aplásica ya sea congénita o adquirida y la mielofibrosis. Las características clínicas que pueden presentar algunas patologías como la anemia eritroblástica transitoria, la trombocitopenia inmunitaria y la neutrocitopenia congénita o adquirida puede alterar un

correcto diagnóstico y será complicado distinguirlas de LAL lo que obliga a realizar un estudio de médula ósea.¹⁴

Por ejemplo es adecuado tener un índice de sospecha para poder distinguir una LLA de una mononucleosis infecciosa cuando el paciente presente un cuadro clínico de fiebre y adenopatías, al igual que de una artritis reumatoide en pacientes febriles y con tumefacción articular. Todos estos cuadros clínicos obligan a realizar definitivamente un estudio de la médula ósea.¹⁴

Algunos otros ejemplos son diferenciar de infecciones crónicas por virus de Epstein-Barr, y citomegalovirus los cuales ocasionan linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, fiebres y anemia. Las petequias prominentes y la presencia de púrpura sugieren el diagnóstico de púrpura trombocitopénica inmunitaria. La palidez puede deberse a eritroblastopenia transitoria de la infancia, anemias hemolíticas, autoinmunitarias o anemia aplásica.⁷

Por tal motivo para establecer un correcto diagnóstico se llevarán a cabo:

- Historia clínica
- Hemograma
- Inmunofenotipo
- PEF Flujo mayor espiratorio o flujo mayor (**PEF** o PF, por sus siglas en inglés) y cuantificación de IG séricas.
- Perfil bioquímico
- Estudios de Imagen. (radiografía de tórax, ecografía abdominal, TAC toraco-abdominal no pélvica.)
- Marcadores séricos de valor pronóstico.

- Test de Coombs directo e indirecto
- Reticulocitosis
- Mielograma
- Biopsia de médula ósea
- Biopsia de adenopatía¹⁰

6. ENCÍA

El periodonto es el conjunto de tejidos que constituyen el órgano de sostén y protección del órgano dentario.¹⁵

Está compuesto por encía, ligamento periodontal, cemento radicular y hueso alveolar, su función principal consiste en unir el diente al tejido óseo de los maxilares y en mantener la integridad de la mucosa masticatoria de la cavidad bucal.¹⁶

La mucosa bucal consta de tres zonas, la mucosa masticatoria que está integrada por encía y paladar duro, la mucosa especializada formada por el dorso de la lengua y la mucosa de revestimiento que cubre el resto de la cavidad bucal.¹²

Debido a las manifestaciones que se presentan durante la leucemia aguda, es importante conocer las características macroscópicas y microscópicas de la encía por este motivo pondremos mayor énfasis en esta.

6.1 Definición

La encía (Fig. 4) constituida por epitelio y tejido conectivo que desde el punto de vista estructural, posee un doble origen embriológico, el tejido epitelial de revestimiento deriva del ectodermo que tapiza la cavidad bucal primitiva o estomodeo y el tejido conjuntivo subyacente del mesénquima cefálico o ectomesénquima; es la parte de la mucosa masticatoria que recubre el proceso alveolar y rodea la parte cervical de los dientes.¹⁵



Fig. 4 Encía clínicamente sana.¹⁷

6.2 Clasificación

Esta se divide en encía papilar o interdental, encía insertada o adherida y encía libre o marginal (Fig. 5)¹². Esta delimitada en la parte coronal por el margen gingival, en la parte apical por la unión mucogingival, esto en la parte externa, y por su parte interna se limitará en las fibras dentoalveolares.¹⁶

Clínicamente el espesor del epitelio está en relación con el grado de queratinización que éste presente, cuando la encía es ortoqueratinizada es mayor el espesor del epitelio por lo tanto el color será más pálido. En promedio presenta un espesor de 1 mm cuando se mide a la altura de las crestas epiteliales y de 0.25 mm por encima de las papilas conectivas. La irrigación del corion depende de la variedad de tejido conectivo que se encuentre en la región ya que estará mayor o menor vascularizado. La pigmentación dependerá de la cantidad de melanocitos y la síntesis de melanina que exista, los melanocitos de la mucosa de revestimiento son los más numerosos que el resto de la mucosa bucal. La textura depende de la

unión del epitelio con el tejido conectivo, la encía libre tiene un color rosa coral, superficie lisa, brillante y consistencia blanda, la encía adherida tiene un color rosa pálido, consistencia firme y rugosa, recibe la descripción como cascara de naranja con una característica de puntilleo.¹⁵

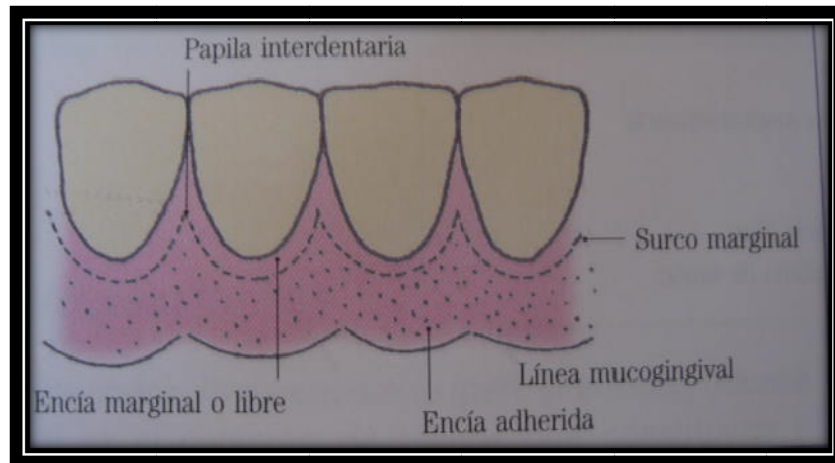


Fig. 5 Clasificación de la encía.¹⁵

6.3 Encía libre o marginal.

La encía libre o marginal, es el margen terminal o borde de la encía que rodea los dientes, de color rosa coral con superficie opaca y consistencia firme, comprende todas las estructuras epiteliales y del tejido conjuntivo. El epitelio que recubre la encía libre se puede diferenciar de la siguiente forma:

- Epitelio bucal, será la parte externa que se proyectará a la cavidad bucal.
- Epitelio del surco, este tendrá dirección hacia el diente sin tener contacto con él.
- Epitelio de unión, provee contacto entre la encía y el diente.¹⁶

Anatómicamente la encía marginal o libre tiene una forma de lengüeta de aproximadamente 1 mm de ancho con dos vertientes, una externa o bucal y otra interna o dental a este se le denomina epitelio del surco.¹⁵

El epitelio de la vertiente externa de la encía marginal esta unida con el tejido conectivo por una interfase que presenta ondulaciones debido a las proyecciones papilares que envían el tejido conectivo hacia el epitelio y la presencia de crestas epiteliales interpapilares. A las crestas epiteliales se les nombra clavos epiteliales, red de clavijas o red de crestas, lo cual es un rasgo histológico característico del epitelio bucal, por el lado de la vertiente interna la unión que surge entre el epitelio y el corion es de forma recta.¹⁵

Este epitelio puede ser queratinizado o paraqueratinizado, histológicamente se pueden observar estratos que dan la característica a cada región del epitelio presentándose el estrato basal, espinoso, granuloso y córneo. La renovación del epitelio de la encía marginal se lleva a cabo a través de unidades epiteliales proliferativas, en las que se activan células basales que se diferencian y ascienden a las capas superiores.¹⁵

El epitelio de la papila o encía interdental es estratificado plano paraqueratinizado en su vertiente vestibular y lingual mientras que en la parte del col es de tipo estratificado no queratinizado.¹⁵

El tejido conectivo que se ubica en esta parte es semidenso y contiene una cantidad equitativa en cuanto a células y fibras.¹⁵

Las células que se encuentran son fibroblastos, estos representan un 65% de la población celular total, su función es sintetizar los diversos tipos de fibras del tejido conectivo e intervenir en la elaboración de la sustancia fundamental de este tejido; las células cebadas se localizan por lo general

cerca de los vasos sanguíneos y macrófagos que participan en la defensa contra sustancias extrañas o irritantes por su función fagocítica.¹⁵

Las fibras que contiene son fibras de reticulina, escasas fibras de elastina, fibras de elastina y fibras de oxitalán. Estas son principalmente de colágena del tipo I y III.¹⁵

La sustancia intercelular amorfa contiene proteoglicanos, fundamentalmente biglicano, decorina y versicano y de glucosaminoglucanos tanto neutros como ácidos, entre ellos el ácido hialurónico y condroitin sulfato, el ácido hialurónico representa el 20-30% del total de glucosaminoglucanos existentes en el tejido gingival.¹⁵

6.4 Encía interdental o papilar.

La encía interdental o papilar ocupa el espacio interproximal debajo del área de contacto del diente está puede ser piramidal o tener forma de “col”, la forma que presente también depende de la posición que tengan los dientes y la ausencia que exista.¹⁶

6.5 Encía insertada o adherida.

La encía insertada, es la continuación de la encía marginal, tiene una consistencia firme, resistente y está unida firmemente al periostio del hueso, por el lado vestibular se extiende hasta la mucosa alveolar y está delimitada por la unión mucogingival. El ancho que tiene difiere en distintas áreas de la boca, suele tener mayor extensión en el área de los incisivos con 3.5 a 4.5 mm en maxilar y 3.3 a 3.9 en la mandíbula, y presenta menor extensión en región de posteriores con 1.9 mm en maxilar y 1.8 mm en posteriores. Por su parte lingual está delimitada por la unión de la mucosa alveolar lingual que es

la continuación de la mucosa que recubre la parte del piso de de la boca y por palatino se mezcla de forma imperceptible con la mucosa palatina que tiene la misma firmeza y resistencia.¹²

El epitelio es de tipo estratificado plano queratinizado en el cual el estrato córneo se expresa en distintos grados de queratinización, se suele encontrar mayor cantidad de células de Langerhans y melanocitos.¹⁵

El tejido conectivo es de tipo denso, sumamente fibroso, este se caracteriza por poseer abundantes papilas delomorfas que levantan el epitelio que lo reviste por este motivo la superficie presenta un aspecto de puntillado. En este se encuentran gruesos haces de fibras colágenas que se entre mezclan con los provenientes del periostio y ligamento periodontal, los grupos de fibras que se localizan son gingivo-dental, se extienden desde la encía al cemento dentario; las gingivo-alveolar van desde la encía al periostio de la cresta alveolar; las circulares que forman una banda o anillo alrededor del diente y las periostio-dentales que se dirigen desde el periostio de la vertiente externa de la cresta alveolar hacia el cemento.¹⁵

6.6 Componentes estructurales de la encía.

6.6.1 Epitelio gingival.

El componente epitelial de la encía muestra variaciones en cuanto a su morfología que refleja la adaptación del tejido al diente y el hueso alveolar, así como en su función, el epitelio de unión y el del surco (Fig. 6) realizan un trabajo de protección en tanto que el de unión, tiene varias funciones específicas además de se le relaciona con el estado de salud del tejido.¹²

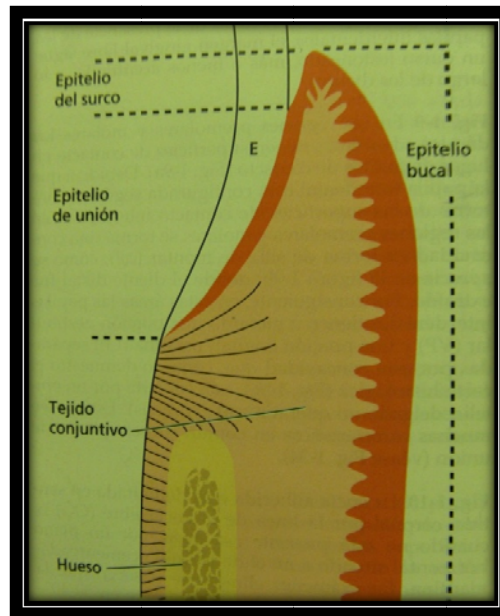


Fig. 6 Epitelios de la encía.¹⁶

El epitelio bucal, es el que cubre la cresta y la superficie externa de la encía marginal y la superficie de la encía insertada, tiene de 0.2 a 0.3 mm de grosor y tiene la característica de estar queratinizado o paraqueratinizado o en algunas regiones será una combinación de ambas.¹²

Histológicamente, el epitelio bucal será dividido en estratos o capas comenzando internamente, el primero será estrato basal o estrato germinativo también llamado capa basal, el segundo será estrato espinoso también llamado capa de células espinosas, el tercero estrato granuloso también capa de células granulosa y el cuarto estrato córneo también llamado capa de células queratinizadas. Las principales funciones del epitelio gingival son de barrera mecánica, química, acuosa y microbiana así como también tendrá funciones de señalización. Tendrá una arquitectura de unión célula a célula por medio de desmosomas, bandas de adhesión, uniones

herméticas y uniones en hendidura, además lo integrará una lámina basal y citoesqueleto de queratina. El principal tipo celular será de queratinocitos, y en menor cantidad células de langerhans, melanocitos y células de merkel.¹²

El estrato basal está constituido por una capa única de células de forma cúbica o cilíndrica, su núcleo es redondo u oval y el citoplasma es intensamente basófilo, contiene ribosomas y RER lo cual indica su actividad sintetizadora de proteínas. Los queratinocitos basales sintetizan colágeno tipo IV y tipo VII, laminina, perlecano y citocinas y son responsables de la formación de la lámina basal, que forma parte de la membrana basal. Las células basales o queratinocitos basales se conectan con la membrana basal por medio de hemidesmosomas y puntos de anclaje y entre ellos por medio de uniones intercelulares del tipo desmosomas, uniones ocluyentes y nexos comunicantes. En este estrato es donde se observan figuras mitóticas y comienza el proceso de renovación epitelial a partir de células troncales o células madre. Dentro de la capa basal también se encuentran melanocitos, células de Merkel y las células de Langerhans.¹⁵

Los queratinocitos basales se caracterizan porque expresan integrinas en su superficie en mucha mayor medida que las células del resto de los estratos, las integrinas son receptores de adhesión de la superficie celular, cada una de ellas está compuesta por una subunidad α y una subunidad β , las subunidades son glucoproteínas transmembranas que enlazan el citoesqueleto y la matriz extracelular. Las integrinas representan un papel importante en la migración celular y en la organización espacial de los epitelios tanto en el desarrollo como en la reparación.¹⁵

El estrato espinoso se conforma por varias hileras de queratinocitos, la forma de las células son poligonales, de núcleo redondo, con citoplasma ligeramente basófilo, caracterizado por presentar tonofibrillas que

microscópicamente parecen atravesar los espacios intercelulares, estas son desmosomas y las tonofibrillas son haces de tonofilamentos. A nivel del estrato espinoso se encuentran células de Langerhans y células de Merkel.

El estrato granuloso está formado por dos o tres capas de células aplanadas o escamosas con un núcleo pequeño de cromatina densa, su citoplasma está lleno de gránulos de queratohialina. Los tonofilamentos son muy abundantes y se relacionan con los gránulos de queratohialina, los cuales en el proceso de queratización formaran la sustancia interfibrilar que une los haces de tonofilamentos. Los tonofilamentos de queratina en la capa granular son más fosforilados y poseen más puentes disulfuros que en los estratos basal y espinoso. En el estrato granuloso se encuentran unos organoides característicos de los epitelios queratinizados: los cuerpos de Odland o gránulos laminares que son pequeños órganos redondeados u ovals de 100 a 300 μm de diámetro que se encuentran en las células granulosas más profundas y que pueden también encontrarse en el estrato espinoso.¹⁵

La capa de las células granulosas es la zona donde se comienza a degenerar el núcleo y el resto de los organoides celulares. La célula granulosa desarrolla una importante actividad sintética de proteínas de envoltura, lípidos, receptores y antígenos relacionados con la queratinización, al mismo tiempo, en cinco o seis se prepara para la destrucción de sus organelos y de su núcleo hasta convertirse en un elemento del estrato córneo.¹⁵

El estrato córneo contiene células planas sin núcleo evidente, estas células reciben el nombre de corneocitos y no presentan gránulos de queratohialina, estas células carecen de organelos y están compuestas por filamentos agrupados que se forman a partir de tonofilamentos de queratina,

recubiertos por material proteico procedente de los gránulos de queratohialina. El citoplasma puede estar ocupado por haces de filamentos de forma total (corneocitos densos) o parcial (corneocitos claros). La célula queratinizada se torna como una escama, compacta y deshidratada que cubre una superficie mayor que la célula basal de la cual se formó y está íntimamente adosada a otras escamas adyacentes.

Dentro de la población extrínseca permanente se presentan melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel.¹⁵

Los melanocitos se presentan como células claras con núcleo pequeño con un citoplasma redondeado con prolongaciones alargadas de aspecto dendrítico. Tienen su origen del ectodermo, de la cresta neural y migran hacia el epitelio en el desarrollo, estableciendo una relación variable generalmente de 1 a 10 con los queratinocitos, el cuerpo se ubica en la capa basal, se caracteriza por poseer abundantes gránulos precursores de melanina y un aparato de Golgi desarrollado. Los gránulos que se forman inicialmente se denominan premelanosomas y carecen de melanina, una vez maduros se transforman en gránulos densos que contienen melanina y reciben el nombre de melanosomas. Por un proceso denominado citocrino los melanosomas se trasladan a los queratinocitos, lo que determina el hecho de la pigmentación. Cada melanocito está asociado a cierta cantidad de queratinocitos a los cuales suministrará la melanina, este conjunto estructural se le conoce como unidad epitelial de melanina.¹⁵

Las células de Merkel se localizan dentro de la capa basal, se diferencian de los melanocitos porque estos no contienen prolongaciones de tipo dendrítico y porque se relacionan con los queratinocitos por desmosomas, la base de esta célula está en contacto directo con una terminación nerviosa libre y extendida. Son células claras con escasos y

pequeños gránulos, presentan un núcleo con una invaginación profunda que en algunas ocasiones contiene una inclusión típica constituida por un haz de filamentos paralelos cortos. Las pruebas neurofisiológicas indican que son células sensoriales, especialmente adaptadas para la percepción de la presión, mecanorreceptores.¹⁵

Las células de Langerhans se encuentran a nivel del estrato espinoso, posee prolongaciones de tipo dendrítico, de origen mesenquimático y pertenece al sistema fagocítico mononuclear. Contiene un núcleo con numerosas indentaciones y el citoplasma contiene gránulos en forma de bastones llamados gránulos de Birbeck. Los gránulos se forman por invaginaciones en la membrana plasmática, a través de este mecanismo las células de Langerhans incorporan los antígenos ligados a la membrana para su procesamiento. Son células encargadas de procesar y presentar los antígenos a los linfocitos T por este motivo se les conoce como células presentadoras de antígeno. Son responsables de iniciar una respuesta rápida inmunológica a los antígenos que penetran por el epitelio. Las células de Langerhans por su función son una barrera natural que brinda protección frente a los escasos microorganismos que puedan penetrar la mucosa cuando esta se encuentre intacta.¹⁵

La población extrínseca transitoria está compuesta por granulocitos, linfocitos y monocitos, estas células pueden infiltrarse ocasionalmente en el epitelio bucal, en algunas localizaciones existen condiciones normales para que esto suceda sin embargo existen patologías que pueden incrementar la frecuencia como es el caso de la leucemia.¹⁵

El epitelio del surco recibe su nombre por recubrir principalmente al surco gingival, es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, delgado y sin proyecciones interpapilares, recorre desde el límite coronario

del epitelio de unión hasta la cresta del margen gingival. Este epitelio carece de estrato granuloso y córneo por este motivo no está queratinizado.

También tiene la función de actuar como una membrana semipermeable a través de la cual pasan productos bacterianos dañinos hacia la encía y se filtra el líquido del tejido gingival hacia el surco.¹²

En cuanto al epitelio de unión, consta de una banda de epitelio escamoso estratificado no queratinizado. La longitud del epitelio de unión va de 0.25 a 1.35 mm. Está insertado en la superficie dental por medio de una lámina basal interna y por una lámina externa con el tejido conectivo gingival, su espesor varía de 15 a 30 células aproximadamente en su parte más ancha y de una a dos células en su unión cemento-adamantina. La lámina interna está integrada por una lámina densa (junto al esmalte) y una parte lúcida en la que se insertan los hemidesmosomas, que tienen un papel importante en la inserción firme de las células a la lámina basal interna de la superficie dental.¹² Su principal función es la de protección biológica debido a su ubicación fija alrededor del diente, conecta la encía a la superficie del esmalte y sella de esta manera el periodonto de inserción.¹⁵

El surco gingival se forma cuando el diente erupciona en la cavidad bucal, en este momento el epitelio de unión y el epitelio reducido del esmalte forman una banda ancha insertada en la superficie dental. Se le llama surco gingival al espacio en forma de V que se encuentra entre el diente y la encía que rodeara al diente. Cuando termina la erupción dental solo quedará el epitelio de unión. Así mismo el surco consta de un espacio superficial coronario a la inserción del epitelio de unión y que está limitado a un lado por el diente y al otro por el epitelio del surco.¹⁵

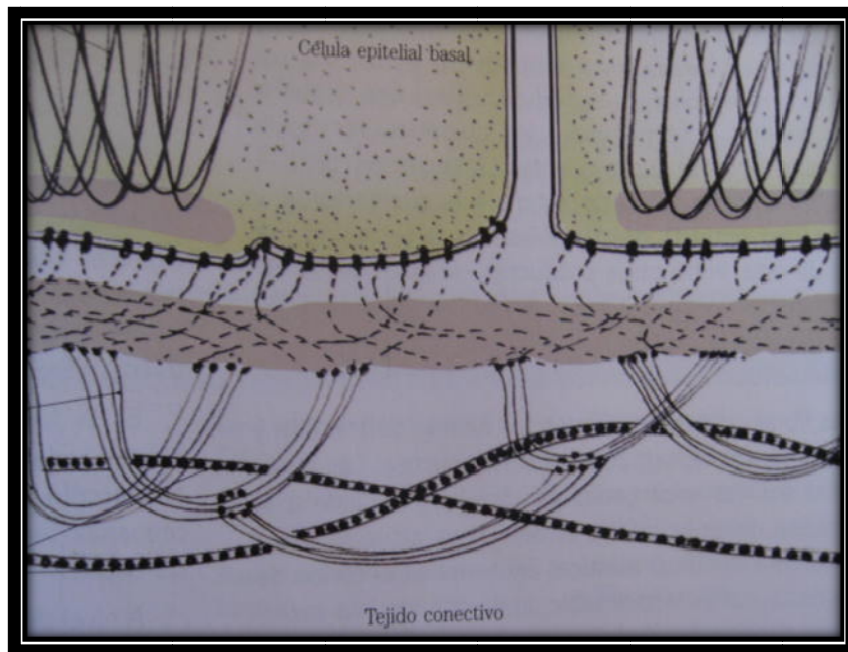
6.6.2 Membrana basal.

La unión que existe entre el epitelio y el tejido conjuntivo se realiza mediante la membrana basal (Fig. 7), esta estructura presenta adhesión mecánica cumple con otras funciones como guía o armazón de células epiteliales en proliferación durante el mecanismo de reparación o regeneración tisular.

Se observa histológicamente como una banda acelular homogénea y estrecha. Por medio de microscopia electrónica se pueden observar dos regiones una que es una lámina basal sintetizada por las células epiteliales y la lámina reticular elaborada por las células de tejido conectivo.

La lámina basal está constituida por dos estratos, una lámina lúcida y una lámina densa ambas con un grosor aproximado de 50 μm .

La lámina reticular está constituida por fibras inmersas en una matriz extracelular de glucosaminoglicanos. El espesor de esta lámina varía según el grado de fricción del epitelio subyacente siendo más gruesa en los epitelios queratinizados, las fibras de la lámina reticular son fibras de anclaje, que son fibrillas de colágeno tipo VII que se disponen formando ondulaciones que se originan y finalizan en la lámina densa, y las fibras reticulares las cuales son fibras de reticulina colágeno tipo III que se distribuyen paralelamente al epitelio entre las fibras de anclaje.¹⁵

Fig. 7 Membrana basal¹⁵

6.6.3 Tejido conectivo gingival.

Los principales componentes del tejido conectivo gingival (lámina propia o corion) son fibras de colágeno casi en un 60 %, fibroblastos en una expresión del 5%, vasos nervios y matriz en un 35%. Consta de dos capas, la primera, un estrato papilar debajo del epitelio, que está integrado por dos proyecciones papilares entre las proliferaciones epiteliales interpapilares, y la segunda, capa reticular contigua al periostio del hueso alveolar. El tejido conectivo posee un compartimento celular y uno extracelular compuesto de fibras y sustancia fundamental.¹⁶

La sustancia fundamental llena el espacio entre las fibras y las células, es amorfa, y tiene un alto contenido de agua, está compuesta por

proteoglicanos en mayor parte ácido hialurónico, sulfato de condroitina y glicoproteínas, en especial fibronectina. La fibronectina une los fibroblastos con las fibras además de otros componentes de la matriz intercelular.

Los tres tipos de fibras del tejido conectivo son, colágenas, reticulares y elásticas, siendo el colágeno tipo I el que integra casi en su totalidad la lámina propia y le da la propiedad de resistencia a la tensión. El conjunto de fibras elásticas se compone por oxitalán, elaunina y elastina que se distribuyen entre las fibras de colágena.

Las fibras gingivales, integradas por colágena tipo I tienen distintas funciones, aseguran firmemente la encía marginal contra el diente, proporcionan rigidez para soportar las fuerzas masticatorias y une la encía marginal libre con el cemento de la raíz y la encía insertada adyacente. Estas fibras se dividen en tres grupos; gingivodental, circular y transeptal.

Las fibras gingivodentales se encuentran en las superficies vestibulares, linguales e interproximales, insertadas en el cemento debajo del epitelio, se proyectan desde el cemento en forma de abanico hacia la cresta y la superficie externa de la encía marginal, también se extienden por fuera del periostio del hueso alveolar vestibular y lingual y terminan en la encía insertada o mezcladas con el periostio del hueso.

El grupo de fibras circulares atraviesan el tejido conectivo de la encía marginal e interdental y rodean al diente.

En cuanto a las fibras que integran el grupo de transeptales se localizan en el espacio interproximal formando haces que se extienden entre el cemento de los dientes próximos en los que se insertan. Page y colaboradores también describen un grupo al que nombran fibras

semicirculares, estas tienen su inserción en la parte proximal del diente por debajo de la unión amelocementaria estas rodean la encía marginal vestibular o lingual y se insertan en la otra parte proximal del mismo diente; así como también otro grupo que son fibras transgingivales estas tendrán un recorrido más complejo insertándose en la superficie proximal del diente, atravesando el espacio interdental en forma diagonal rodeando la superficie lingual o vestibular del diente contiguo, vuelven a recorrer diagonalmente el espacio interdental y se insertan en la parte proximal del siguiente diente.

Como se mencionó anteriormente uno de los componentes celulares del tejido conectivo es el fibroblasto, siendo este un componente fundamental. Su origen es mesenquimático y tiene una función importante en el desarrollo, mantenimiento y reparación del tejido conectivo.¹²

7. MANIFESTACIONES PERIODONTALES DE LA LEUCEMIA AGUDA.

Dentro de la cavidad bucal es frecuente encontrar lesiones vinculadas a enfermedades sistémicas, con predominio de las hematológicas y las inmunitarias. Las alteraciones que sufren los órganos hematopoyéticos y su principal elemento, la sangre, pueden producir manifestaciones clínicas en los tejidos blandos bucales, la leucemia es una de las enfermedades sistémicas que presenta con mayor frecuencia manifestaciones en la cavidad bucal.¹²⁻¹⁶⁻¹⁸

La leucemia presenta manifestaciones bucales que pueden ser signos y síntomas propios de la enfermedad; también pueden ser la primera manifestación de la misma o pueden indicar el grado de deterioro sistémico del paciente. Entre las leucemias la que presenta con mayor frecuencia alteraciones bucales son las LA por tal motivo nos enfocaremos a las manifestaciones clínicas que se presentan durante la enfermedad y el tratamiento de esta.¹⁹⁻²⁰

Fue en el año de 1941 cuando Glickman y Smulow quienes realizaron las primeras investigaciones y describieron los cambios gingivales que se presentan durante la enfermedad. La frecuencia de las leucemias en las cuales se presentan mayores manifestaciones es, en primer lugar leucemia monocítica aguda que pertenece a un sub grupo de LMA seguida de LLA.¹⁸⁻²¹

En 1967, M. A. Lynch y I. I. Ship llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el Hospital General de Filadelfia con 155 pacientes

leucémicos de los cuales 67 % tuvieron signos orales en algún momento durante el curso de su enfermedad. Estas manifestaciones fueron petequias, equimosis, hiperplasia gingival y úlceras fueron los hallazgos más comunes en la cavidad oral y aproximadamente el doble de común en la leucemia aguda que en la crónica.²²

En 1987, Barret AP encontró 89 % de complicaciones orales en los pacientes que fueron ingresados al hospital para el tratamiento de leucemia aguda. De este porcentaje un 77% correspondió a la hemorragia, 49% a las ulceraciones neutropénicas y un 39% para la infección del virus del herpes simple.

En 1988, Wahlin YB, Matsson L, del departamento de periodoncia en la Universidad de Umea Sweden, reportaron lesiones de la mucosa en 26 pacientes con leucemia aguda, 14 de los 26 pacientes presentaron hemorragias durante todo el período de hospitalización, 18 de los pacientes mostraron ulceraciones de la mucosa oral durante el período de inducción terapéutica. Por otro lado fueron vistos cambios en la mucosa oral por la candidiasis en 8 de ellos.

En 1997, Hou GI, Huang Js, Tsai CC, realizaron un estudio retrospectivo en el Kashiung Medical College, school of Dentistry, Taiwán con 230 casos de leucemia donde concluyeron que las manifestaciones más comunes son hemorragia gingival con 43.2% en LMA y 28.6% en LLA; ulceraciones, hiperplasia gingivales.

En 2000, Cooper CL, Loewen R, Shore T. presentaron el reporte del caso de un paciente masculino de 35 años en el Ottawa Hospital donde se observó que la hiperplasia gingival fue secundaria a la infiltración de la encía por células leucémicas.²²

Lo que sucede en la leucemia es que, desplaza todos los componentes de la médula ósea por células leucémicas, reduciendo la cantidad de glóbulos rojos, blancos no leucémicos y plaquetas lo que produce anemia y trombocitopenia. La anemia genera mala oxigenación de tejidos lo que provoca que se vuelvan más frágiles y susceptibles a la degradación. Una reducción de los glóbulos blancos lleva a una mayor susceptibilidad a presentar infecciones. La trombocitopenia produce una tendencia a hemorragia, esta afecta con mayor frecuencia la cavidad bucal en especial al surco gingival.¹²⁻¹⁸

De esta forma se han analizado a través del tiempo que las manifestaciones bucales y periodontales con mayor frecuencia y podemos mencionar:¹²⁻¹⁶⁻²³⁻²⁴

- Agrandamiento gingival (infiltración leucémica)
- Úlceras
- Hemorragias gingivales
- Petequias y equimosis
- Infecciones oportunistas

7.1 Agrandamiento gingival.

El agrandamiento gingival se presenta con mayor frecuencia en las LA agudas (Fig. 8); clínicamente se puede apreciar como un agrandamiento difuso de la mucosa gingival, una extensión de mayor tamaño o un abultamiento interproximal tipo tumor. La consistencia que mantendrá es moderadamente firme aunque tiene tendencia a estar frágil y a sufrir hemorragias. En ocasiones se suele presentar como una inflamación ulcerativa necrosante dolorosa en el surco. Se observa una coloración roja azulada y cianótica deformando el margen gingival, tiende a aumentar de tamaño con tendencia a la zona de las papilas y llega a cubrir parcial o totalmente los órganos dentarios (Fig. 9).¹²⁻¹⁶⁻¹⁸⁻²⁵⁻²⁶

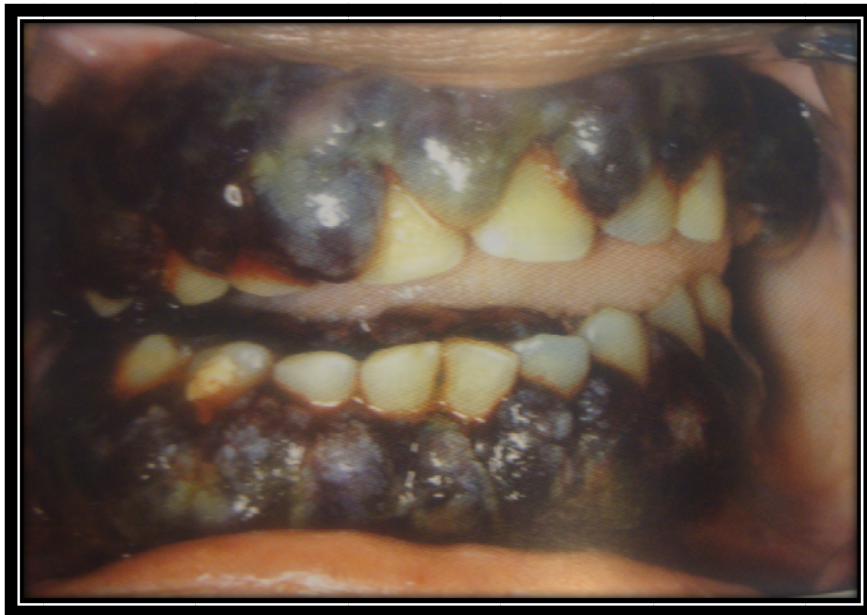


Fig. 8 Hemorragia y agrandamiento gingival extenso en maxilar y mandíbula²⁷

La presencia de este signo se incrementa por la infiltración leucémica en combinación con la presencia de placa, el agrandamiento gingival

leucémico es una infiltración del corion gingival por parte de células leucémicas que aumentan el grosor gingival y crean bolsas gingivales en lugares donde existe acumulo de placa bacteriana (Fig. 10), iniciando una lesión inflamatoria secundaria que contribuye a un agrandamiento gingival.¹²⁻

18

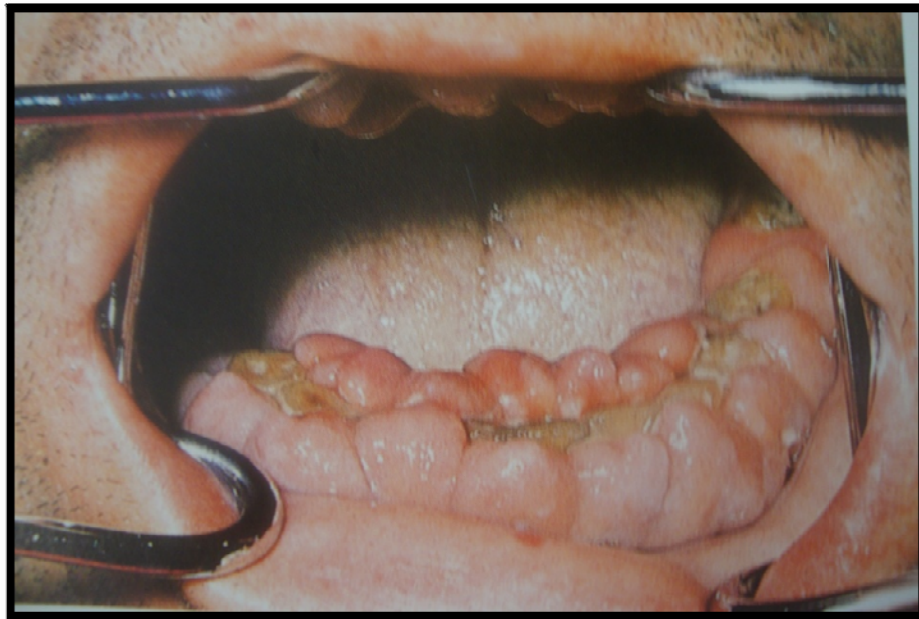


Fig.9 Proliferación masiva gingival, en paciente con leucemia mieloide aguda.²⁸

Histológicamente, ocurre un infiltrado denso y difuso de leucocitos inmaduros en la encía insertada y la encía marginal, los componentes normales del tejido conectivo de la encía son desplazados por las células leucémicas, la naturaleza en específico va a variar dependiendo del tipo de leucemia que presente. La acumulación celular será más densa en toda la capa del tejido conectivo, los vasos sanguíneos se distienden y contienen más células leucémicas y se reduce el número de glóbulos rojos. El epitelio puede adelgazarse o presentar hiperplasia. El desplazamiento de células

normales ocasiona que exista una mayor predisposición a sufrir lesiones e infecciones debido a que no se cuenta con la línea de defensa que se encuentra en salud. La encía marginal difiere de otros sitios gingivales, el aspecto interno de esta suele ser ulcerado y en ocasiones se llega a observar necrosis marginal.¹²

Es posible que estas manifestaciones también tengan efecto en el ligamento periodontal y en el hueso alveolar. En el ligamento periodontal se pueden observar infiltrado de leucocitos inmaduros y maduros. La médula del hueso alveolar presenta áreas localizadas de necrosis, trombosis de los vasos sanguíneos, infiltración leucocitos maduros e inmaduros, pequeñas cantidades de glóbulos rojos y reemplazo de la médula grasa con tejido fibroso.¹²



Fig.10 Paciente leucemia indiferenciada aguda con agrandamiento gingival y hemorragia.²⁸

7.2 Úlceras

La respuesta de defensa que se encuentra en salud en el periodonto tiene una disminución considerable debido al desplazamiento de células leucémicas, debido a este infiltrado y a esta modificación, se ve afectado y puede disminuir la respuesta inflamatoria normal.¹²⁻²⁹

Esta disminución de células normales tanto glóbulos rojos como glóbulos blancos interfieren en una correcta cicatrización y aumentan la susceptibilidad del huésped a los microorganismos oportunistas de esta manera se producen ulceraciones e infecciones (Fig. 12).¹²

Las úlceras se presentan con mayor frecuencia en sitios de trauma como son la mucosa vestibular o el paladar y parte ventral de la lengua (Fig. 11). Cuando existe antecedente de alguna enfermedad gingival, esta se puede potencializar al no encontrar una línea de defensa que pueda intervenir en su evolución.¹²



Fig. 11 Leucemia mielocítica aguda, úlceras en la lengua.³⁰

Clínicamente la encía se observa con un color rojo azulado, esponjosa y frágil, y sangra continuamente ante el menor estímulo. Este tejido sumamente alterado es susceptible a cualquier tipo de infección así como su respuesta a los estímulos, los efectos pueden ser tan graves que pueden llegar a la necrosis gingival aguda y formación de pseudomembranas. Todos estos cambios pueden ser importantes para la evolución del paciente, las infecciones pueden ser un origen de efectos tóxicos sistémicos puede haber pérdida de apetito, náuseas pérdida sanguínea debido a la hemorragia gingival persistente. Será por este motivo importante la eliminación de algunos factores etiológicos como la placa bacteriana aunque no sea esta la solución producirá un cese en las manifestaciones bucales.¹²



Fig. 12 Leucemia mielocítica aguda, úlcera en el labio.³⁰

7.3 Hemorragias gingivales

La hemorragia gingival será un signo de suma importancia en los pacientes leucémicos, este se da aun en la ausencia de gingivitis y no depende de alguna enfermedad periodontal.¹²⁻¹⁶

Ésta es originada por la presencia de trombocitopenia (disminución en la cantidad de plaquetas) debido al reemplazo de las células de la médula ósea por células leucémicas o de la inhibición de la función normal de las células madre.¹²

Esta hemorragia se manifiesta de manera común con sangrados de la encía sin embargo se presenta dentro de toda la cavidad bucal donde se pueden encontrar petequias con o sin infiltrado leucémico. Se puede presentar equimosis que se observa como una coloración azul a morada (Fig. 13), causada por el sangrado superficial dentro de la piel o de las membranas mucosas, como en la boca, debido a la ruptura de vasos sanguíneos, se ubica inmediatamente por debajo del epitelio, y por este motivo se observa la coloración.¹²⁻²⁹



Fig.13 Leucemia indiferenciada aguda. Hemorragías trombocíticas en forma de petequias y equimosis en el dorso de la lengua.²⁸



Fig. 14 Leucemia aguda. Muestra tres síntomas intrabucales cardinales. Aumento de tejido, necrosis y ulceraciones y hemorragias.²⁸

8. Tratamiento de la leucemia aguda

Todo tratamiento que recibirán los pacientes con LA se enfoca en la inducción a la remisión y en prevenir la recaída, así como ofrecer una calidad de vida adecuada.⁵⁻¹¹

La quimioterapia de inducción de remisión (IR) que se utilizará desde un inicio tendrá como objetivo la restauración rápida de la hematopoyesis, eliminando totalmente cualquier elemento maligno en sangre o médula ósea. La terapia de inducción se dirige a disminuir la población normal de células leucémicas por debajo del umbral clínico. Una remisión completa es cuando el paciente regresa a números normales dentro de la citometría (biometría) hemática en sangre periférica, con expresión normal en médula ósea, menos de 5% de blastos y desaparición o anomalía citogenética.¹¹

Se utilizará una amplia gama de medicamentos que se podrán combinar para mejorar la respuesta al tratamiento, esto al igual que la administración varía dependiendo del tipo de LA que se esté tratando.⁹⁻¹¹

Los medicamentos que se utilizan son, agentes alquilantes como ciclofosfamida, clorambucil, busulfán, y nitroureasas; antimetabolitos como metotrexato, 6-mercaptopurina, arabinósido de citosina, 6 tioguanina, hidroxiurea y azatioprina; sustancias que se fijan al ADN como antraciclinas y bleomicina; inhibidores de la mitosis como alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina, vindesina); inhibidores de la topoisomerasa II (etopósido y tenipósido) y algunos otros como corticoesteroides, L-asparaginasa, interferones, desoxicofurcina, y 2cloro-desoxiadenosina. Estos además se llegan a combinar con algunos antibióticos, antimicóticos e inhibidores de la fibrinólisis de manera profiláctica en los pacientes leucémico.⁹⁻¹¹

Cuando los métodos citológicos y morfológicos habituales muestren ausencia de células leucémicas, se espera que una pequeña cantidad de las mismas permanezca indetectable (enfermedad residual mínima, ERM), esto ocasionará una recaída en semanas o en meses si no se administra una terapia completa, es por esto que se deben utilizar esquemas intensos así como medidas de sostén que son indispensables para preservar la remisión del paciente.⁵⁻¹¹

Una vez terminada la quimioterapia se utilizará un tratamiento llamado posremisión este estará dirigido a eliminar ERM y su potencial de recidivar. Este tratamiento puede efectuarse de diferentes tipos; consolidación (reinducción), intensificante y mantenimiento. Estos esquemas de mantenimiento se utilizan en dosis menores por vía oral y de manera continua. De esta manera el paciente estará recibiendo tratamiento prolongado para mejorar la eficacia. En la actualidad estos esquemas se utilizan en menor grado en pacientes con LAM y con mayor frecuencia en pacientes con LAL.¹¹

Así como existe el tratamiento terapéutico, se tiene la opción, si es necesario, trasplante hematopoyético, este consiste en una máxima mielosupresión, por lo tanto se llegará a la erradicación total de células leucémicas, aunque consigo lleve un daño irreparable a la hematopoyesis. El restablecimiento se lleva a cabo mediante el empleo de la célula progenitora hematopoyética (CPH), obtenidas mediante punción de médula ósea (trasplante de médula ósea), o también de progenitores movilizados hacia la sangre periférica, esto como una alternativa. Esta técnica se utilizará a partir de un donador biológicamente compatible (trasplante alogénico).¹¹

Tratamiento específico para LAL:

Se basa en la identificación del tipo de leucemia, se modificará de acuerdo a la respuesta del paciente al tratamiento y las características específicas de las células leucémicas definirá también la intensidad del tratamiento.⁷

Durante el primer mes de tratamiento se llevará a cabo la terapia de inducción, cuando esta fase termine un 95% de los pacientes se encontrarán en la fase de remisión, de acuerdo a la morfología del aspirado de médula ósea. Durante la terapia de inducción se utilizan con mayor frecuencia los fármacos prednisona o dexametasona orales, vincristina y daunorrubicina intravenosas, asparanginasa intramuscular y metotrexato intramuscular, para la mayoría de LAL de células T se puede añadir ciclofosfamida intravenoso durante la inducción y metotrexato intratecal.⁷

La segunda fase de tratamiento se conoce como consolidación, en esta se administra quimioterapia intratecal junto con tratamiento sistémico continuo y en algunas ocasiones se emplea radioterapia craneal esto se lleva a cabo para eliminar linfoblastos que pudieran encontrarse en las meninges. Después de la etapa de consolidación se continúan con varios meses de quimioterapia intensiva lo cual lleva a un mejor pronóstico de recuperación del paciente en edad pediátrica.⁷

La fase de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina diaria por vía oral, metotrexato semanal por vía oral, en algunas ocasiones dependiendo de la respuesta del paciente al tratamiento dosis intermitentes mensuales de vincristina intravenosa y prednisona o dexametasona oral. Una quimioterapia intratecal, con algún medicamento como metotrexan solo o combinado con citarabina o hidrocortisona se puede administras cada dos a tres meses.⁷

Debido a que todos estos fármacos tienen una alta toxicidad poseen efectos secundarios graves que podrán manifestarse con algunas otras alteraciones por tal motivo es importante su vigilancia constante.⁷

El sistema nervioso central y los testículos son un sitio de alojamiento extramedular. Actualmente las recaídas de LAL se originan en estos sitios, esto es porque la quimioterapia sistémica no penetra en estos sitios como en algunos otros órganos. Es por esto la importancia de la quimioterapia intratecal pre sintomática.⁷

El trasplante de médula ósea (trasplante de células madre hematopoyéticas [HSCT]) por lo general no se utiliza como tratamiento inicial ya que en un alto porcentaje los pacientes se recuperan con la quimioterapia, cuando en ocasiones la especificidad de la enfermedad lo requiera como en anomalías cromosómicas t(9;22) o hipodiplodia y aquellos con respuesta lenta al tratamiento pueden tener una mejor expectativa de curación con un HSCT temprano ya sea de un hermano donante compatible o simplemente compatible. El HSCT cura por lo regular a un 50% de los pacientes que tiene una recaída, siempre que se alcance una segunda remisión con quimioterapia antes del trasplante.⁷

Es de importancia mencionar que durante el tratamiento los pacientes están propensos a desarrollar infecciones importantes inclusive hasta letales por tal motivo será importante un monitoreo constante y la administración de antibiótico de manera profiláctica en algunas ocasiones con el fin de prevenir alguna patología oportunista.

Tratamiento específico para LAM:

Este tratamiento es más fuerte que el que se utiliza para LAL, las toxicidades terapéuticas de los fármacos es probable que pongan en peligro la vida del paciente.⁷

Durante la primera fase de tratamiento se administrará intensivamente antraciclinas más citarabina y etopósido para la inducción de la remisión. En esta etapa, una vez concluida la etapa de remisión si el paciente cuenta con un paciente donante compatible se someterá a HSCT alógeno, y aquellos pacientes que no cuenten con un donante con estas características se someterán a un tratamiento más prolongado de quimioterapia que va de seis a nueve meses más de tratamiento.⁷

Cuando la respuesta de los pacientes durante la primera fase de la quimioterapia es favorable y de rápida evolución es posible que esta sola tenga un efecto curativo. La heterogeneidad biológica de LAM es cada vez más importante para poder ofrecer un tratamiento adecuado. Así se puede enfocar y dirigir el tratamiento a un blanco específico, por ejemplo el subtipo M3 se asocia a t(15;17), en la actualidad se trata con isómeros trans del ácido retinoico, además de una quimioterapia en dosis altas de citarabina y daunorrubicina. Lo que hacen los isómeros trans del ácido retinoico es promover la diferenciación de células de leucemia promielocítica y esto puede inducir a la remisión aunque la curación requiere de igual manera una quimioterapia convencional.⁷

De esta manera se podrá enfocar el tratamiento en algunos subtipos de LAM y lograr un pronóstico más favorable de cura.⁷

9. COMPLICACIONES BUCALES DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA.

Las complicaciones orales son de los principales problemas en el tratamiento de pacientes que padecen algún cáncer. El tratamiento de la leucemia aguda consiste en la administración de quimioterapia para la resolución de la enfermedad, como se mencionó en el capítulo anterior en algunas ocasiones se llega a realizar trasplante de médula ósea e incluso se llega a realizar sesiones de radioterapia para erradicar por completo la enfermedad.³¹

Un 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y hasta un 76% de los pacientes trasplantados de médula ósea desarrollan problemas bucales, siendo los más frecuentes: mucositis, infección local, dolor y hemorragia. La radioterapia puede dañar irreversiblemente las glándulas salivares, la mucosa oral, la musculatura y el hueso alveolar ocasionando xerostomía, enfermedades dentales y osteorradionecrosis.³²

9.1 Mucositis

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, y es uno de los principales efectos adversos de la quimio y/o radioterapia. Es provocada por los efectos citotóxicos que provoca el tratamiento (Fig.15).³¹

Su etiología no está totalmente aclarada, aunque se conoce una serie de factores de riesgo asociados a su aparición, relacionados principalmente con el tipo de tratamiento oncológico y con factores individuales del paciente.³¹

La prevalencia de esta patología varía según el tratamiento que el paciente reciba, la radioterapia de cabeza y cuello tendrán una estimación del casi 100% de manifestarla, trasplante de médula ósea combinado con

una gran dosis de quimioterapia tendrá aproximadamente un 70% de posibilidades de manifestarla, mientras que otros medicamentos quimioterápicos tendrán un 40% de presentarla.³³

Los principales agentes quimioterápicos que pueden favorecer la aparición de esta complicación se mencionan en el siguiente cuadro:³²

Principales agentes quimioterápicos con capacidad para producir lesiones en la mucosa oral		
<i>Agentes alquilantes</i>	<i>Antimetabolitos</i>	<i>Taxanos</i>
Busulfán	Citosina arabinósido	Docetaxel
Ciclofosfamida	5-fluorouracilo*	Paclitaxel
Mecloretamina	Hidroxiurea	
Procarbazina	Metotrexato*	<i>Alcaloides de la vinca</i>
Tiotepa	6-mercaptopurina	Vinblastina*
	6-tioguanina	Vincristina
		Vinorelbina
<i>Antraciclina</i>	<i>Antibióticos antitumorales</i>	<i>Otros</i>
Daunorrubicina	Actinomicina D	Etopósido*
Doxorrubicina*	Amsacrina	Tenipósido
Epirubicina	Bleomicina	Mostazas nitrogenadas
	Mitramicina C	
	Mitomicina	

* Citostáticos que producen con mayor frecuencia mucositis

Cuadro 2. Agentes quimioterápicos con capacidad de producir lesiones en la mucosa oral.³²

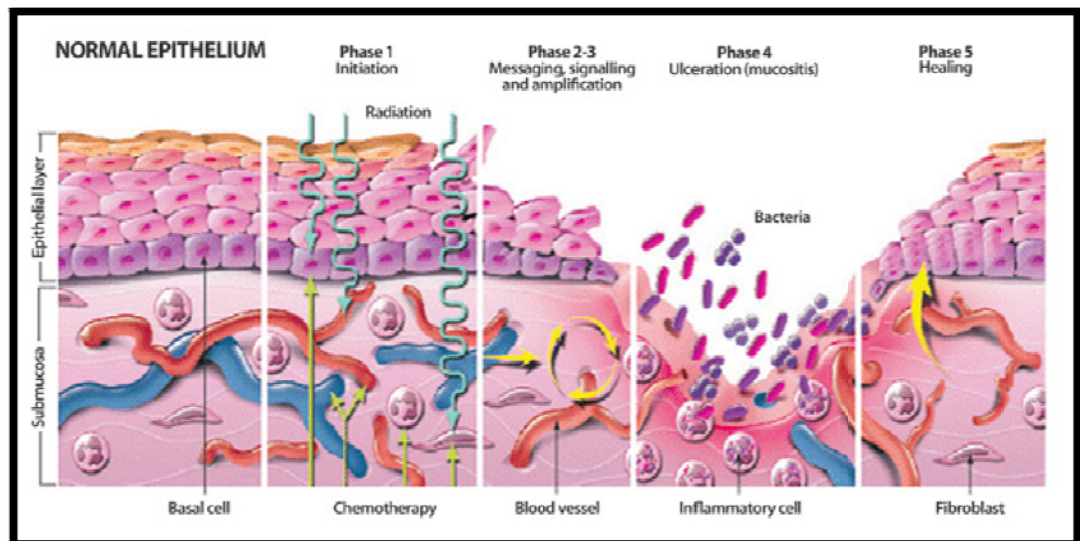
La mucositis se divide en dos tipos: eritematosa y ulcerativa; la eritematosa aparece a los 5 o 6 días del inicio de la quimioterapia, la ulcerosa tarda aproximadamente 7 días o más en aparecer sin embargo es más grave.³²

Clasificación de la mucositis según la OMS

<i>Grado</i>	<i>Síntomas</i>
0	Ninguno
1	Eritema
2	Eritema, úlceras, puede comer sólidos
3	Eritema, edema o úlceras. Sólo admite líquidos
4	Requiere soporte enteral o parenteral

Cuadro 3. Clasificación de la mucositis según la OMS.³²

Los pacientes con mucositis suelen presentar sequedad de boca, dificultad en la deglución, quemazón, hormigueo en los labios, dolor, diarrea.³²

Fig. 15 Patogénesis de la mucositis.³³

Clínicamente, la mucositis puede presentar diferentes grados de afectación, desde un mínimo eritema, edema o sensación de quemazón hasta grandes y dolorosas úlceras que impiden la alimentación por vía oral del paciente y necesitan de la administración de derivados opiáceos (Fig. 16)

Cuando la mucositis es secundaria a quimioterapia, se localiza fundamentalmente en epitelio no queratinizado (paladar blando, mucosa vestibular, cara interna de labios, cara ventral de la lengua y suelo de boca). Si aparece tras la administración de radioterapia, la lesión afectará toda el área de irradiación por lo que no existirían zonas “inmunes” a la mucositis.³¹ Estas manifestaciones están acompañadas de dolor al deglutir saliva, alimento o simplemente para hablar lo que no ofrecerá una correcta calidad de vida al paciente.³¹

La presencia de estas complicaciones se puede reducir realizando evaluaciones de la salud bucal antes de iniciar la terapia, eliminando las fuentes de irritación o usando medidas preventivas durante todo el tratamiento onco-hematológico, algunos factores de riesgo son prótesis defectuosas o alguna patología dental.³¹

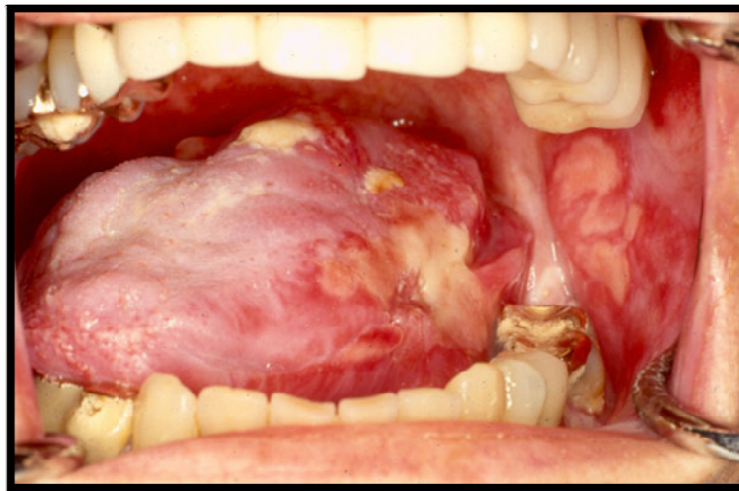


Fig. 16 Mucositis provocada por terapia de radiación.³⁴

Por tal motivo el paciente deberá siempre mantener una correcta higiene, haciendo cepillados correctos y diarios, así como el uso de enjuagues para eliminar los restos de alimento dentro de la cavidad bucal, teniendo en cuenta el evitar que estos contengan alcohol ya que esto es un

factor irritante lo cual aumentará la sintomatología en caso de presentar mucositis.³²

Cuando el paciente ya presente dicha patología, se utilizarán enjuagues con solución salina, se evitará el uso de agua oxigenada en pacientes que presenten úlceras ya que este no permitirá la reparación del tejido, mantener una dieta correcta evitando alimentos irritantes como limón, comidas calientes, etc.³²

Para el tratamiento de la mucositis se utiliza una combinación de medicamentos para aliviar tanto signos y síntomas así como la patología; se menciona un orden en cuanto a la eficacia, el cual es:

- Anestésicos: lidocaína.
- Antisépticos bucales: clorhexidina, benzidamina.
- Coadyuvantes: nistatina.
- Especies vegetales: cocimiento de llantén, manzanilla.
- Crioterapia.
- Protectores de la mucosa: sucralfato.
- Otras terapias (por orden alfabético): alopurinol, antibióticos no absorbibles, capsaicina, corticosteroides, factores de crecimiento, glutamina, inmunoglobulinas, láser, mesalazina, pentoxifilina, propantelina, prostaglandinas, vitamina E.³⁵

9.2 Osteorradionecrosis.

La osteorradionecrosis (Fig. 17) es una enfermedad que afecta al hueso, se presenta en pacientes que han sido expuestos a dosis de radioterapia para tratar algún tipo de cáncer, la exposición a altos niveles de

radiación que se utiliza para la terapia suele disminuir el suministro de sangre, por tal motivo no recibe la oxigenación adecuada y sufre necrosis.³⁶

Durante esta patología, en el área de la región de cabeza y cuello la estructura más afectada es la mandíbula, las afecciones en ocasiones no son solo el daño irreparable en el hueso, si no que cuando se presentan estas radioterapias en niños puede afectar el desarrollo incluso la no formación de tejido óseo.³⁷

Los daños que se causan por esta complicación muchas veces requieren de intervención quirúrgica lo que pone en riesgo la vida del paciente, en otras ocasiones podrán ser métodos menos agresivos como la utilización de medicamentos que mejorarán los resultados.³⁷



Fig.17 Paciente con osteorradionecrosis.³⁴

9.3 Enfermedad de injerto contra el huésped (EICH).

La EICH es una complicación que se presenta de manera frecuente en pacientes que fueron tratados mediante trasplante de médula ósea (TMO). Esta enfermedad se caracteriza por manifestarse sistémica y bucal. Esta

manifestación se divide de acuerdo al tiempo de evolución ya sea crónica o aguda.³⁸

Dentro de la cavidad bucal se manifiesta con lesiones reticulares liquenoides, eritema, úlceras, xerostomía, en algunas ocasiones mucocelos y granulomas piógenos (Fig. 18-19).³⁸

Las células trasplantadas van a variar, dependiendo de quién proceda ya sea del propio enfermo, de un donante sano o de un hermano gemelo, dependiendo de esto los trasplantes serán autólogos, alógenos.³⁹

Cuando se realiza el trasplante, el sistema inmune continúa siendo el huésped y son sus células las que podrían rechazar al órgano, en el trasplante alógeno es el receptor el que adquiere el sistema inmune del donante siendo él quien podría ser rechazado. Es por esto que clínicamente ante este tipo de trasplante lo más importante no es tratar el efecto de las células del receptor sobre el trasplante sino prevenir el daño que las células del donante podrían causar al receptor esto es EICH.³⁹

Cuando se realiza el trasplante alógeno se requiere que el donante y el receptor posean los mismos antígenos HLA clase I y III. Los antígenos son glucoproteínas de membrana codificados por genes que se encuentran en la posición 21 del cromosoma 6. La tipificación o estudio de estos antígenos se realiza mediante pruebas serológicas de microtoxicidad confirmando la identidad de HLA familiar con cultivos linfocitarios y también mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa o tipaje molecular.³⁹

Las manifestaciones clínicas que se presentan son inmunosupresión primaria, diarreas, pérdida de peso, alteraciones dermatológicas y anomalías hepáticas. La forma aguda suele presentarse en un 30 o 50% de los pacientes tratados mediante trasplante alógeno y su mortalidad varía de un 20 a 30 %, aparece dentro de los 10 a 70 días posteriores al trasplante y en

algunas ocasiones se suele confundir por la sintomatología causada por la quimio-radioterapia.³⁹

Los casos moderados no requieren de tratamiento específico, pero los casos graves es necesario actuar lo más rápidamente posible, dependiendo que tanto esté afectando, ésta se clasifica en grados en donde grado 0 es en etapa inicial, grado I se refiere a presencia leve, grado II moderado, grado III severo y en un grado IV ya se compromete la vida del paciente a casi un 100% de mortalidad. Las características clínicas bucales suelen afectar a un 80% de los pacientes, la primera manifestación consiste en una serie de estrías blancas semejantes a un liquen plano, posteriormente se presentará mucositis, xerostomía debido al daño de las glándulas salivales e infecciones oportunistas. Con estas patologías se presentarán úlceras, dolor que dificultará la alimentación y las medidas de higiene disminuirán por estas razones.³⁹

En la presencia de EICH crónica la única manifestación será la destrucción de glándulas salivales lo que incrementara sequedad bucal, con predisposición a caries y aumento de presencia de infecciones.

Las manifestaciones deberán ser verificadas ya sea mediante una biopsia de glándulas salivales o el análisis de saliva ya que en estos enfermos encontraremos un aumento de sodio, albumina e Ig G y disminución en la secreción de Ig A, esto nos servirá para descartar otro tipo de patología que se pudiera confundir por la similitud los signos y síntomas como es el caso de síndrome de Sjögren o afecciones de la radioterapia.³⁹



Fig. 18 Ulceración e incremento de tejido en el dorso de la lengua³⁹



Fig. 19 Remisión de la lesión tratada con corticoesteroides.³⁹

9.4 Xerostomía.

Esta complicación aparece después de haber sido tratado el paciente con quimio-radioterapia. La xerostomía inicia con más frecuencia con la radiación que se emite en la radioterapia de cabeza y cuello, ya que ésta incide de manera directa sobre las glándulas salivales.³¹⁻⁴⁰

Se presenta con regularidad a los pocos días de haber iniciado el tratamiento, con dosis que superan los 15 Gy. La saliva se torna más espesa y viscosa por la afección de las células acinares. En pacientes que reciban radiación superior a los 40-60 Gy podría ser permanente, en contraparte cuando esta es secundaria a tratamiento de quimioterapia suele ser transitoria y reversible.³¹⁻⁴⁰

El grado del daño estará relacionado con el factor dosis, volumen, tiempo de exposición a las radiaciones y la edad del paciente. La sensibilidad que tienen las glándulas salivales de ser afectadas son en primer lugar las glándulas parótidas, después las submandibulares, las sublinguales y por último las glándulas menores.⁴⁰

Clínicamente, se observa en el aumento de la glándula salival asociado con dolor y boca seca (Fig. 20), la disminución de ésta se puede producir de 6 a 12 meses posteriores al tratamiento.⁴⁰

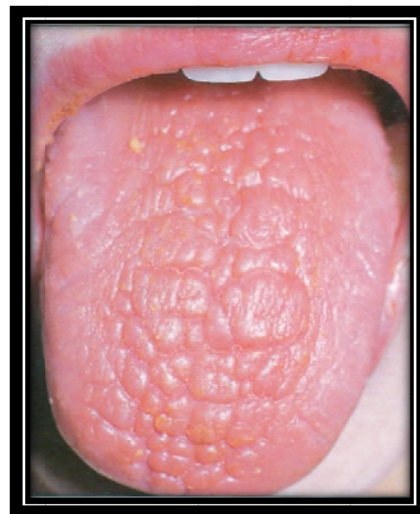


Fig. 20 Manifestación de xerostomia.⁴¹

La quimioterapia produce cambios también en las glándulas salivales aunque este tratamiento no es tan dañino y suele ser transitorio, los medicamentos que se utilizan en la quimioterapia afectan principalmente a las células de la mucosa, tanto a las sanas como a las afectadas esto produce que disminuya su reacción de defensa produciendo inflamación, infecciones, hemorragias a nivel de la encía, lengua y labios, además de dolor que dificulta la ingesta de alimentos.⁴⁰

El tratamiento para esta complicación en primer lugar será, medidas preventivas como una buena higiene bucal, prevención de infecciones, humectación de la cavidad bucal mantenimiento de la integridad de la mucosa bucal y un correcto estado nutricional del paciente.⁴⁰

Cuando la afección no fue tan grave la estimulación de las glándulas será una terapia adecuada para recuperar sus funciones o parte de ellas, esta estimulación se hará mediante la ingesta de alimentos estimulantes como dulces o vitamina C. También existe la estimulación por medicamentos como son pilocarpina, anetolditoltione y bromehexina pero estos medicamentos siempre se utilizarán bajo cuidado del médico especialista.⁴⁰

Cuando el daño es irreversible los sustitutos salivares son de mucha utilidad ya que buscan restaurar la función salival. El que se utiliza con más frecuencia es el agua y también la leche aunque sus efectos son demasiado rápidos y pasajeros. Aquellos que se recomiendan con mayor frecuencia por su efectividad son los que contienen mucina extraída de la glándula submandibular de bovino (sGrayenmade y col;1974), los que se preparan a base de carboximetilcelulosa (Matzker y Schreiber;1972) y los desarrollados por Shannon y col; En 1977 que contienen sales minerales ahora SALIVAR® spray. De esta manera aumentará la expectativa de recuperación y se mejorará la calidad de vida.⁴⁰

9.5 Otras

Hemorragia:

Esta complicación se ha descrito anteriormente por irritación de mucosas, por la trombocitopenia que existe debido a la afección del tejido hematopoyético y en relación con la quimioterapia solamente aumenta por la mielo-supresión que se produce durante el tratamiento quimioterápico.³¹

Infecciones:

La presencia de microorganismos es habitual dentro de la cavidad bucal en condiciones normales se establece un equilibrio entre éstas y el huésped, no siendo de esta manera durante la enfermedad, debido a la alteración del tejido hematopoyético la respuesta de defensa será ineficiente y este será más vulnerable a las infecciones bacterianas, fúngicas y reactivaciones del virus del herpes simple entre otras.³¹

Aunado a esta deficiencia celular la quimioterapia produce una neutropenia aproximadamente a los 7 días de tratamiento lo cual conlleva a la potencialización de respuesta ineficiente de los tejidos bucales, es por este motivo que la presencia de infecciones toma importancia y en algunas ocasiones si no son tratadas adecuadamente podrían llevar a la muerte, una correcta profilaxis y tratamiento oportuno evitará su evolución.³¹

De esta manera será importante la vigilancia durante el tratamiento de la leucemia aguda, las complicaciones que llegara a tener se pueden manejar adecuadamente y en algunas se podrían evitar, esto cumpliendo con una serie de pasos interviniendo antes, durante y después del tratamiento.

10. CONCLUSIONES

La presencia de patologías orales durante la leucemia aguda se pueden presentar desde un inicio pudiendo indicar el principio de la enfermedad, la evolución en la que se encuentra o la gravedad que esta podría manifestar.

Es importante que el cirujano dentista conozca las manifestaciones orales iniciales y las que se presentan derivadas del tratamiento oncológico de esta enfermedad, porque algunas veces pueden llegar al consultorio dental pacientes que no han sido diagnosticados sistémicamente y al presentar cambios importantes en la encía podemos ayudarlos remitiéndolos con el especialista correspondiente.

Muchas de estas manifestaciones se incrementan debido a una inadecuada higiene oral pero es importante que el tratamiento local se realice durante las fases favorables para evitar complicaciones.

Los tratamientos que se utilizan para la remisión de la leucemia aguda actualmente son menos agresivos y mejoran el pronóstico, sin embargo pueden producir complicaciones en las cuales se involucra la cavidad oral, por tal motivo la interacción entre el médico y el odontólogo es muy importante para poder brindar un tratamiento adecuado a estos pacientes.

11. FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. Izaguirre. A. R. Micheli. A Evolución del conocimiento sobre la sangre y su movimiento parte II. El saber sobre su composición. Iatroquímica de la sangre. RIC 2005, 57 : 85-97.
2. Shirlyn. B. Mckenzi. Hematología clínica. Cd. México. Editorial. Manual Moderno, 1991 Pp. 314-347.
3. <http://www.kunsttexte.de/download/bwt/werner.pdf>.
4. Kumar V, Abbas A, Nelson, Fausto. Robbins Patología Humana 8 ed. Editorial Elsevier Saunders 2008 España
5. Rivera L. R. Cárdenas C. R; Paredes A. R Hemato - Oncología pediatría; principios generales. Cd. México. Editorial. Editores de textos mexicanos, 2006 Pp. 179-243.
6. Altekruse SF, Cancer facts 2010-2011. Rev. The leukemia and lymphoma society. 2010 Pp. 1-25.
7. William. W Hay; Frank J. A. Diagnóstico y tratamiento pediátricos. 18va ed. México; Editorial Manual Moderno. 2010 Pp. 853-865.
8. Rodríguez L, Gonzales LI. O Monicas C, Pompa T, Gonzales G, Sandoval A Palafox M. T, Tamez L, Tovar C, Gonzales A. D. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noroeste de México. Rev. Hematol Mex 2010; 11(2): 78-81.
9. Ruiz. A. G. Fundamentos de Hematología. Cd. México. Editorial Panamericana 1995 Pp.137-151.
10. Nesse M. Pautas de diagnóstico y tratamiento en hematología (Rev. versión electrónica <http://www.dcmecina.edu.vy> Montevideo Uruguay 2005: 1) Hematología (Montev. en línea 2005; 1(4) Pp.42-50.
11. Herrera A, Granados M. Manual de Oncología-Procedimientos Médico-Quirúrgicos. 3ª ed. Cd. México. Editorial McGraw-Hill, 2006 Pp.695-757.

12. Carranza F., Newman M., Takei H., Klokkevold P. Periodontología clínica 10 ed. China Editorial McGraw-Hill 2010 Pp.292-296, 383.
13. <http://www.noticiassalud.com/1328/leucemia.html>
14. Nelson, Benhrman, Kliegman, Jenson. Tratado de Pediatría 18ª ed. España Editorial Elsevier, 2009 Pp.2216-2221
15. Gómez M. Campos A. Histología, Embriología e Ingeniería Tisular Bucodental. 3 ed. México Editorial Medica Panamericana, 2009 Pp. 334-342
16. Lindhe J, Lang N, Karring T. Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. 5 ed. Buenos Aires Editorial Medica Panamericana 2009 Pp.3-26
17. Duarte C. Cirugía Periodontal Preprotésica y Estética. Brasil Editora Santos Livraria 2004.
18. Demirer S, Ozdenir H, Sencan M, Marakoglu I. Gingival Hyperplasia as an Early Diagnostic oral Manifestation in acute monocítica leukemia. A case report. Journal Dentistry European 2007;1: 111-114
19. Quasso L, Scipioni C, Pavasi L, Calvazavara M.D, Peréa G. MA, Bascones M.A. Complicaciones periodontales en las leucemias en edad pediátrica. Av. Periodon Implantol 2005;17:55-68
20. Teja A. E, Duran G.A, Espinosa V.L, Ramírez M.J, Manifestaciones estomatológicas de los trastornos sistémicos más frecuentes en el Instituto Nacional de Pediatría. Revisión de la literatura y estadística de los institutos. Acta Pediatr Mex 2008 ;29(4): 189-199
21. Pérez B.A, Gutiñas Z. M, Garcia R. J, Manifestaciones bucales en pacientes con leucemia aguda Rev Odont Mex 2008;5:6-8
22. <http://www.destomatologia.com> Manifestaciones orales clínicas en pacientes leucémicos de 10 a 80 años que asisten al HRUJM CB en el periodo de septiembre 2005 a enero 2006. Versión en línea.
23. Cawson R.A. Odell E.W. Medicina y Patología oral. 8va. Ed. España. Editorial Elsevier 2009 Pp.336-340

24. Bagan S. J, Ceballos S.A, Bermejo F.A, Aguirre F, Peñarocha D.M. Medicina oral. España Editorial Masson 1995 Pp. 613-617
25. Cohen, Genco, Rose. Periodontics, Medicine, Surgery and Implants. Editorial Elsevier 2004 Pp. 810-811
26. Anil S, Lakshman P, Raj G, V.T. Benna. Gingival enlargement as a diagnostic indicator in leukaemia. Case Report. Australian Dental Journal. ;41:235-237
27. Neville B.W, Douglas D., Carl M.A. Bouquot J. Oral and maxillofacial Pathology. 3a. ed. Editorial Saunders Elsevier 2009 China
28. Strassburg M. Knolle G. Mucosa oral, Atlas a color de enfermedades. 3a. ed. Editorial Marban 1996 España Pp. 504-514, 526-530
29. Cho SY, Cheng AC, Cheng MCK, Oral care for children with leukemia. HKMJ 2000;2000:203-208
30. Laskaris G. Atlas de enfermedades orales. Editorial Masson 2005 España Pp. 352-355
31. Sabater RM, Rodríguez R.C, López L.J, Chimenos K.E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. Av. Odonto estomatol 2006;22(6): 335-342
32. Alonso C.P, Baste D.M, Creus V.M, Del Pino G.B, Gómez B.C, Gómez G.A, Gorgas T.M, Muro P.N, Pellicer J.M, Sotoca M.J, Trullas A.M, Valles F.R. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. Farmacia Hosp. 2001;25:139-149
33. <http://wwwcaphoshol.com.uk/about-mucositis/mucositis-more-pros>
34. <http://pacificprostodontics.com>
35. Kowanko I, Hodgkinson B, Long L, Evans D, Prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients. Best Practice 1998;2:1-5
36. Paulino A. Casillas J, Osteoradionecrosis after childhood cancer. Health link Cure Search 2008;V3:1-3
37. Otmani N. Oral and maxillofacial side effects of radiation therapy on children clinical practice 2007;73: 257-260

38. Garcia E.R, Bologna M.R, Vega G.M.T, Graft-versus-host disease and eight case report and literature review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11: E486-E492
39. Domínguez R.A, Aznar M.T, Barbería L.E, Cabrera S. E, Manifestaciones orales en la enfermedad injerto contra huésped (EICH). Presentación de un caso- Med Oral 2003;0:361-365
40. Jiménez D.J, Aspectos clínicos y tratamiento de la xerostomía. Acta otorrino y cirugía de cabeza y cuello 2005;33:14-19
41. <http://www.gerontogeriatría.org.ar>