



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

BENEFICIO DE RECIBIR TRATAMIENTO
ODONTOLÓGICO PREVIO AL TRASPLANTE DE
CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

ALINE VELÁZQUEZ MEDINA

TUTORA: Esp. CAROLINA VEGA RAMÍREZ

ASESOR: Mtro. ROBERTO REYES GUERRERO

Vo. B.

Vo. B.

Vo. B.

MÉXICO, Cd. Mx.

2025



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.

Agradecimientos

Quiero agradecer y dedicar este trabajo a mis padres y a mi familia , sobre todo a mi padre Joaquin Velázquez, que sin él no hubiera podido convertirme en quien soy hoy en día, que con su dedicaciónn, apoyo y amor que me brindo día a día, estoy logrando culminar esta estapa importante en mi vida; gracias papá por trabajar muy duro y sacrificar muchas cosas y momentos importantes para poderme brindarme la dicha de estudiar una carrera universitaria, este logro es de los dos. ¡Te amo papá! A mi madre Lidia Medina, por escucharme, aconsejarme, animarme. ¡Te amo mamá!

Agradezco a mi mentor y papdre odontológico adoptivo, Roberto Reyes Guerrero por enseñarme y motivarme, sobre todo en los días difíciles, en los que no podía, por escucharme y aconsejarme y hacer que creyera en mi.

A mis amigos y a todas las personas que creyeron en mi, que me animaban, me aconsejaban y que me acompañaron en este tiempo que fue complicado, en especial gracias a mi mejor amiga Vanessa Montserrat Juárez y a mi mejor amigo Gabriel Aarón Rivera que sin ustedes, no se que hubiera sido de mi en este proceso y por estar en todo momento, incondicionalmente.

A las personas que confiaron en mi y se dejaron atender, que fueron las primeras en muchas cosas respecto a tratamientos odontológicos. A mi tutora Carolina Vega Ramírez por el apoyo, por guiarme, aconsejarme y corregirme para bien.

Gracias a la Universidad Autonoma de México y a la Facultad de Odontología, por brindarme estos años de aprendizaje, conocimiento y por darme la oportunidad de convertirme en quien soy profesionalmente.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	6
CAPÍTULO 1. TEJIDO HEMATOPOYÉTICO.....	7
1.1 Célula Troncal.....	7
1.2 Células Madre Hematopoyéticas	7
1.3 Hematopoyesis	8
1.4 Médula Ósea	12
Figura 2. Médula ósea en presencia de hematopoyesis activa. ⁽²⁾ ...	14
1.4.1 Eritropoyesis	14
1.4.2 Trombopoyesis	19
1.4.3 Granulopoyesis	20
1.4.4 Monopoyesis.....	25
1.4.5 Linfopoyesis.....	25
CAPÍTULO 2. CÉLULAS DE LA INMUNIDAD	27
2.1 Neutrófilos.....	28
2.2 Macrófagos	29
2.3 Células Cebadas.....	31
2.4 Basófilos	32
2.5 Eosinófilos	32
2.6 Células dendríticas.....	33
Figura 29. Célula Dendrítica. ⁽⁴⁶⁾	34
2.7 Linfocitos B.....	34
2.8 Linfocitos T	35
2.9 Células Natural Killer	36
CAPÍTULO 3. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	37
3.1 Patogénesis y factores de riesgo	37
3.2 Epidemiología	40
3.3 Clasificación	41
3.4 Diagnóstico	42
3.5 Pronóstico	43
3.6 Síntomas	43

3.7 Tratamiento	44
3.7. 1. Trasplante de células troncales hematopoyéticas.	46
CAPÍTULO 4. INFLAMACIÓN ORAL EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	48
CAPÍTULO 5. TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN RELACIÓN CON LA CAVIDAD BUCAL.....	49
5.1 Manifestaciones orales en pacientes con leucemia mieloide aguda	49
5.2 Manejo y tratamiento bucal para/del paciente previo al trasplante de células hematopoyéticas.	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

INTRODUCCIÓN

El tejido hematopoyético es fundamental para que pueda existir un mantenimiento constante de la salud y el bienestar del organismo, ya que es el encargado de la formación de células sanguíneas que desempeñan la activación de la defensa inmunológica y el transporte de oxígeno.

La salud bucal es un punto clave y fundamental en los tratamientos complejos como el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con leucemia mieloide aguda, por lo que este trabajo se centra en evaluar los beneficios del tratamiento odontológico, con el objetivo de reducir infecciones, el rechazo del trasplante de células hematopoyéticas, mejorar la salud bucal, la prevención, continuar con la evolución y optimización del paciente que requiere trasplante de células hematopoyéticas.

La leucemia mieloide aguda es una enfermedad hematológica grave y que no sólo afecta la producción de células sanguíneas, también puede tener impacto significativo en la cavidad bucal del paciente; en medida que se avanza en este trabajo, se continúa con la exploración en la relación entre la salud bucal y la progresión de la enfermedad y la recuperación del paciente que fue sujeto a recibir un trasplante de células hematopoyéticas, dándole un enfoque de la preparación dental del paciente como parte del tratamiento oncológico; por ello es que partiremos desde un origen que abarca la biología del tejido hematopoyético, la patogénesis de la leucemia mieloide aguda y manifestaciones en cavidad bucal, que pueden surgir en estos pacientes, para que al final se pueda ayudar por medio de la formación de un protocolo para el manejo bucal antes y después del trasplante de células hematopoyéticas, donde se destaca la importancia de mantener la salud dental en el proceso de recuperación, además de informar y contribuir a una mejor calidad de vida y progresión para los pacientes que enfrentan esta difícil situación.

OBJETIVO

Evaluar los beneficios del tratamiento odontológico previo al trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con leucemia mieloide aguda, con el fin de reducir el riesgo de infecciones, mejorar la salud bucal y optimizar los resultados del trasplante, centrándose en la importancia de la salud dental y de cómo influye en la recuperación del paciente.

CAPÍTULO 1. TEJIDO HEMATOPOYÉTICO

1.1 Célula Troncal

Son un grupo de células de origen mesenquimatoso, constantemente se están renovando, responden a estímulos generados en el microambiente para diferenciarse hacia linajes celulares con características y funciones especializadas. Esta célula se puede clasificar de dos formas:

1. Por el tejido de origen en células troncales embrionarias o adultas.
2. Potencial de diferenciación en células totipotentes, pluripotentes, multipotenciales y unipotenciales. ⁽¹⁾

1.2 Células Troncales Hematopoyéticas

Poseen tres características importantes ⁽¹⁾:

La primera: Son células multipotentes, cuentan con un potencial para generar linajes sanguíneos:

- Serie roja: eritrocitos
- Serie blanca:
 - Serie linfóide: Linfocitos T y B
 - Serie mieloide: basófilos, eosinófilos, células cebadas, neutrófilos y monocitos; células cebadas
 - Serie trombocítica: megacariocitos, plaquetas.

Segunda: Cuentan con un alto potencial proliferativo (dividirse y producir células maduras).

Tercera: Capacidad de generar células troncales idénticas “capacidad conocida como auto-renovación”. ^(1,3)

Son variadas respecto a su habilidad de autorrenovarse: Células madre hematopoyética a corto plazo (CMH-CP) y células madre hematopoyéticas a largo plazo (CMH-LP). ⁽¹⁾

- CMH-CP: Generan células progenitoras relacionadas con el linaje linfóide o mieloide.
- CMH-LP: Tienen la capacidad de producir todo tipo de célula madura de la sangre y generar progenitores, durante toda la vida del

individuo y al ser trasplantados pueden reconstituir un sistema hematopoyético.

Al pasar el tiempo van perdiendo potencial de autorrenovación y se vuelven altamente mitóticas. ⁽¹⁾

1.3 Hematopoyesis

Las células de la sangre tienen un origen mesenquimatoso, se trata del proceso de formación de glóbulos blancos, rojos y plaquetas (eritropoyesis, trombopoyesis, granulopoyesis, monopoyesis, linfopoyesis); además se encarga de mantener un nivel constante de los diferentes tipos de células que hay en la sangre periférica, ya que constantemente se están cambiando. ⁽²⁾

El desarrollo consta de dos fases: intrauterina y postnatal. La fase intrauterina comienza fuera del cuerpo del embrión entre los 15 a 18 días después de la fecundación, el mesodermo y saco vitelino se ponen en contacto con el endodermo, provocando que las células mesenquimales del saco vitelino se agrupan donde forman islotes sanguíneos, se organizan en cordones celulares hasta formar una red hematopoyética;⁽⁴⁾ posteriormente estas células presentan modificaciones ⁽²⁾:

- Las células localizadas en los extremos, se alargan y aplanan adaptando la forma de células endoteliales.
- Las células localizadas en el centro, se separan entre ellas debido a la presencia de plasma primitivo, que es liberado por las mismas células.

Primero se observa un citoplasma basófilo, después es acidófila por presencia de ribosomas que se encuentran sintetizando hemoglobina fetal. Se identifican diferentes etapas: ⁽²⁾

1a. Etapa o fase del saco vitelino: Inicia en la tercera semana de gestación caracterizándose por la formación de islotes sanguíneos (en la pared del saco vitelino del embrión).

2a. Etapa o fase hepática: Inicio del desarrollo fetal, los centros sanguíneos se encuentran en el hígado, cabe mencionar que en gran parte dichos sitios se encuentran limitados por células eritroides (precursoras de eritrocitos) aunque también se produce un poco de leucopoyesis.

El hígado es el principal órgano hematopoyético durante el segundo trimestre de gestación.

3a. Etapa o fase medular ósea: comienza durante el segundo trimestre del embarazo y continua en la vida post- natal. La leucopoyesis también se da en otros tejidos linfáticos.

La etapa postnatal, se inicia fuera de los vasos sanguíneos, incorporándose a la circulación sanguínea atravesando el endotelio, por lo que los eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas se forman en la médula ósea roja; mientras que los linfocitos se forman tanto en la médula ósea roja y en los tejidos linfoides, continuando con dicha fase y la “Teoría Monofilética de la Hematopoyesis” de la cual menciona y sustenta que las células sanguíneas derivan de una célula troncal en común. Este sustento proviene de un aislamiento para demostrar que una célula troncal hematopoyética (HSC=hematopoietic stem cell) también conocida como citoblasto pluripotencial (PPSC) es capaz de diferenciarse en todo linaje sanguíneo posible y de autorrenovarse (se autosustenta). Cabe destacar que además es capaz de diferenciarse en múltiples linajes de células no sanguíneas y colaborar con la regeneración celular de diferentes tejidos y órganos.^(2,4)

Las células hematopoyéticas troncales expresan proteínas marcadoras moleculares específicas como CD34 y CD90 y marcadores no específicos de linaje (Lin-) que nos ayudan para la identificación y aislamiento de estas, encontrándose en los linfocitos, granulocitos, monocitos, megacariocitos y eritrocitos. Las células hematopoyéticas humanas se identifican con los marcadores de superficie celular: marcador de Linaje Negativo o Lin-, CD34+, CD90+ y CD38-, CD45RA-, CD49f+, EPCR+.⁽²⁾

En la médula ósea las descendientes de las HSC se diferencian en células multipotentes en dos colonias principales: Células progenitoras mieloides

comunes (CMP) antes llamadas Unidades Formadoras de Colonias de Granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos (CFUGEMM) y células progenitoras linfoides comunes (CLP). ⁽²⁾

Células progenitoras mieloides comunes, derivan los linajes:

- Células progenitoras de megacariocitos/eritrocitos (MEP): citoblastos bipotenciales que darán origen a células progenitoras monopotenciales para convertirse en megacariocitos (MKP o CFU-Meg) y células progenitoras monopotenciales que se convertirán en eritrocitos (ErP o CFU-E) produciendo el linaje eritrocítico. ⁽²⁾
- Células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP o CFUGM), para el desarrollo de las células GMP (CFU-GM) requiere de la expresión de un factor de transcripción PU.1., dando origen a los progenitores de neutrófilos (PNe o UFC-G) donde se diferencian en el linaje de los neutrófilos; Progenitores de eosinófilos (PEo/UFC-Eo o UFC-Eo) precursor de los eosinófilos; progenitoras de basófilos /células cebadas (PBM) dan origen a progenitores de basófilos (PBa o UFC-Ba) en la médula ósea después para pasar a ser progenitores de las células cebadas en la mucosa gastrointestinal. ⁽²⁾
- Progenitores de monocitos (Pmo o UFC-M) que son progenitores del linaje de monocitos, además dan lugar a las células dendríticas que son las presentadoras de antígenos. ⁽²⁾
- Las células progenitoras linfoides comunes (CLP), antes llamadas unidades formadoras de colonias linfáticas (UFC-L), se diferencian dando origen a los linfocitos T, B y NK. Las células dendríticas también pueden surgir a partir de las CLP. ⁽²⁾

La hematopoyesis surge de una forma aleatoria, en donde las células troncales hematopoyéticas comienzan a diferenciarse en cualquiera de las células progenitoras, por medio receptor superficial para citoquinas específicas y factores de crecimiento como estimulantes de colonias (CSF colony- stimulating factors), ayudando en la proliferación y maduración hacia un linaje específico. ⁽²⁾

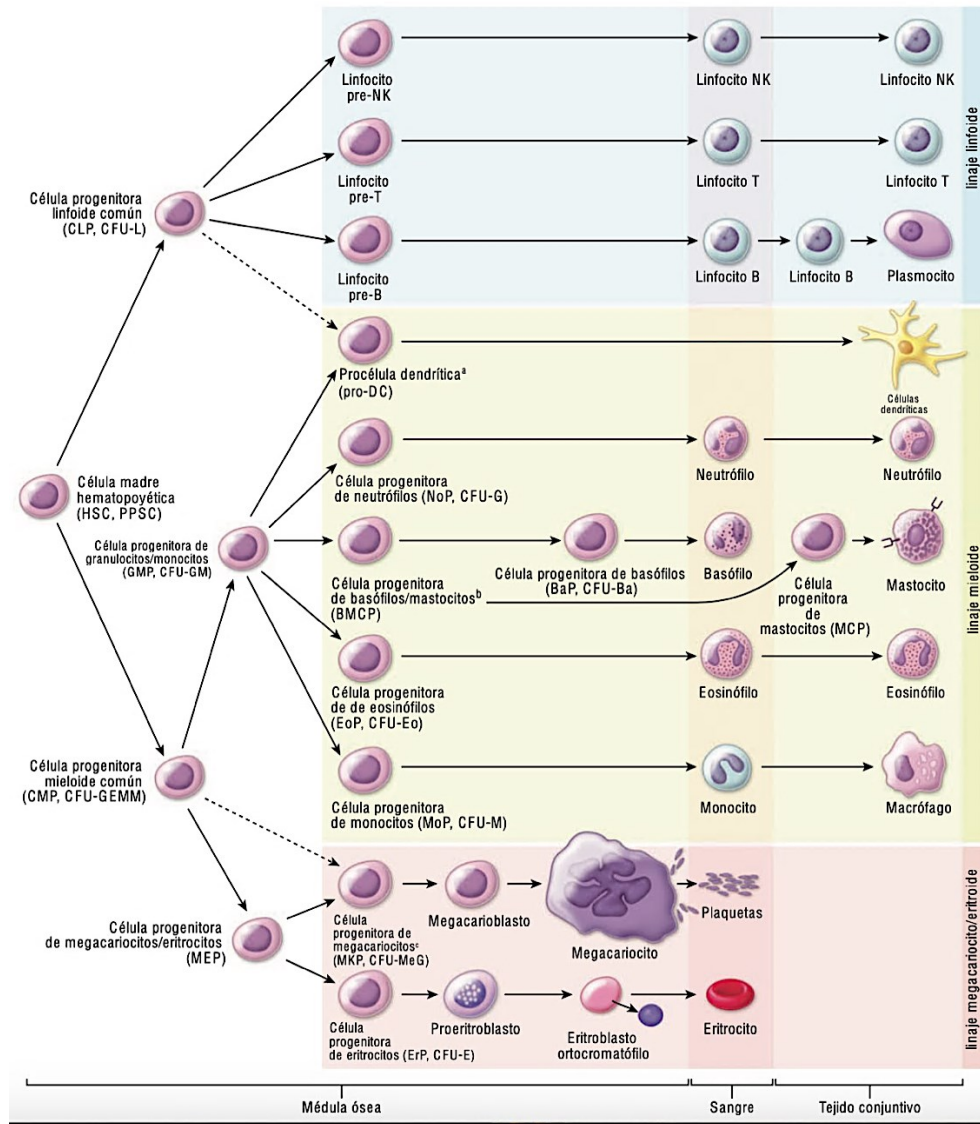


Figura 1. Células progenitoras mieloideas comunes, derivadas de los diferentes linajes. ⁽²⁾

1.4 Médula Ósea

Este periodo se inicia en el quinto mes de gestación, los esbozos membranosos o cartilagosos de los huesos finalizan su proceso de osificación; en el interior de los huesos no osificados, se diferencian células hematopoyéticas constituyendo la médula ósea, por lo que se encuentra dentro de las cavidades de los huesos largos y planos, representando el 5% del peso total del individuo y se encarga de llevar a cabo el proceso de hematopoyesis, así como su autorrenovación ⁽⁹⁾; en la superficie interna de las cavidades de los huesos y la superficie externa de las espículas encontramos hueso esponjoso y dentro de esas cavidades están recubiertas de una capa de tejido reticular conjuntivo (osteoblastos y osteoclastos). Está compuesta por células adiposas rodeadas de vasos sanguíneos llamados sinusoides, intercalados en una red en forma de esponja de hueso trabecular, que contienen células hematopoyéticas. Comparte la función de formar una barrera entre las células hematopoyéticas y la circulación periférica. ^(9,2) El sinusoides de la médula roja es una entidad vascularizada única, se localiza junto con un capilar (se interpone entre arterias y venas), se originan a partir de la unión corticomedular. La pared sinusoidal consiste en una pared que está revestida de endotelio (epitelio plano simple), una lámina basal discontinua y un recubrimiento incompleto de células adventicias. ⁽²⁾

La célula adventicia o reticular genera una extensión laminar en la sustancia de los cordones hematopoyéticos proporcionando sostén a las células sanguíneas en desarrollo, producen fibras reticulares; estimulan la diferenciación de las células de la serie hematopoyética en los elementos formes maduros, esto se lleva a cabo por medio de la secreción de citocinas (CSF, IL-5 IL-7). El sistema sinusoides es de circulación cerrada, por lo que elementos nuevos atraviesan el endotelio para entrar en circulación, por medio de un poro transitorio de diapedesis transcelular (una célula sanguínea madura o la prolongación de un megacariocito empuja una célula endotelial, se comprime la

membrana plasmática abluminal contra la membrana plasmática luminal hasta formar la perforación endotelial o el poro transitorio. Por lo tanto, cada célula sanguínea tiene que pasar por la perforación entrando así a la luz del sinusoides, que a su vez la prolongación de los megacariocitos debe sobresalir a través de la abertura y así liberar plaquetas en la luz del sinusoides. Cabe resaltar que la abertura está limitada por la membrana plasmática fusionada y se mantiene la célula endotelial durante el proceso o paso de transcelular, después de ser liberadas las plaquetas, el mismo megacariocito, retrae la abertura, la célula endotelial se repara hasta que desaparezca la abertura. ⁽²⁾

Dentro de la médula ósea roja que está activa, los cordones de las células hematopoyéticas además de contener células sanguíneas en desarrollo y megacariocitos contienen macrófagos, células cebadas y algunas células adiposas; los cordones parecen estar desorganizados, sin embargo los tipos específicos de células sanguíneas se desarrollan en nidos o cúmulos y al igual que los megacariocitos, se encuentran ubicados cerca de la pared de un sinusoides, cada nido contiene un macrófago. El granulocito es el único que se desarrolla en nido alejado de la pared de la sinusoides, por lo que una vez maduro, migra hacia el sinusoides para entrar en circulación. ⁽²⁾

La médula ósea inactiva, se conoce como médula ósea amarilla, su presencia es sobresaliente en la cavidad medular de los huesos del adulto que ya no es hematopoyéticamente activo, por ejemplo en los huesos prácticamente la médula ósea roja ha sido sustituida por células adiposas, resaltando que aunque hay zonas óseas como las costillas, vértebras, pelvis y cintura escapular que se encuentra médula ósea hematopoyética, la mitad de su espacio encontramos tejido adiposo. Es de suma importancia, ya que nos ayuda a retener y captar la potencialidad hematopoyética después de haber una hemorragia grave, pues tiene la capacidad de volver a convertirse en médula ósea roja por la extensión que hay de tejido hematopoyético circulando. ⁽²⁾

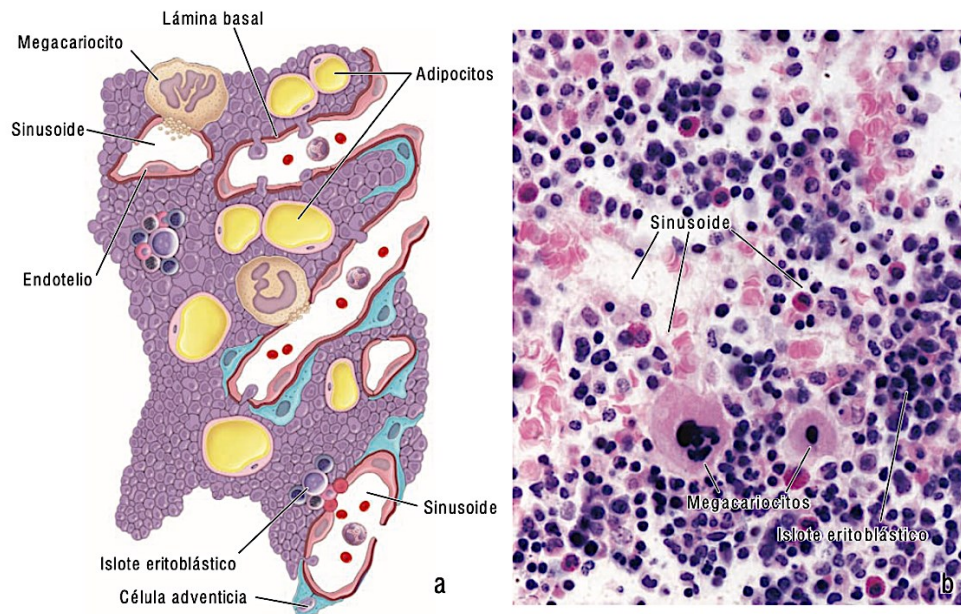


Figura 2. Médula ósea en presencia de hematopoyesis activa. ⁽²⁾

1.4.1 Eritropoyesis

Se desarrolla a partir de las células progenitoras mieloides, donde son activadas por IL-3, IL-4 y GM-CSF para que las células troncales hematopoyéticas pluripotenciales se activen y generen una auto renovación, además de la diferenciación en las líneas sanguíneas celulares. ⁽³⁾ La CFU-E es estimulada por medio de hormonas, para que comience el proceso de eritropoyesis, en donde la médula ósea es la encargada para la proliferación, diferenciación y maduración de los primeros precursores de los eritrocitos llamados normoblastos o eritroblastos y se caracterizan por contener un núcleo, que conforme vaya evolucionando, va disminuyendo el tamaño celular y expulsa el núcleo, produciendo un incremento de hemoglobina abandona la médula y llega a la sangre. ⁽³⁾

Todo inicia con el pronormoblasto, mide de 12-20µm es una célula unipotencial y produce de 8-32 eritrocitos maduros, es de aspecto redondo y grande con la presencia de un núcleo que abarca la mayor parte de la célula en donde está rodeado por una cantidad moderada de citoplasma basófilo, su estructura de cromatina está acomodada de forma de red

llamada “cromatina en encaje” y la presencia de dos a tres nucléolos. ⁽⁴⁰⁾ El aparato de Golgi y la mitocondria aparecen en una zona sin teñir adyacente al núcleo, el halo perinuclear comienza a dividirse y genera un normoblasto basófilo. ⁽³⁾

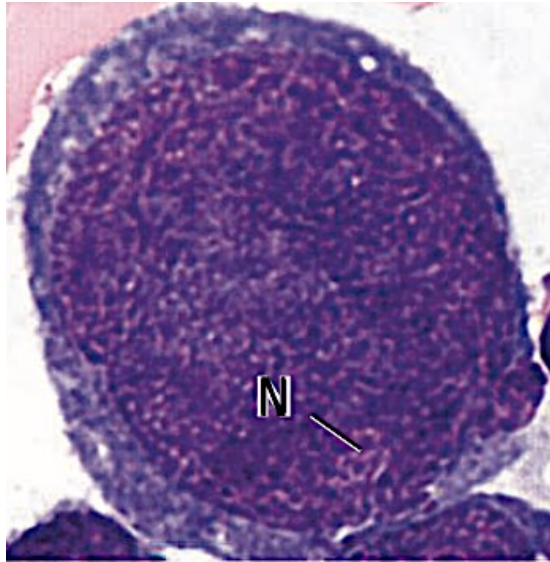


Figura 3. Pronormoblasto. Núcleo (N). ⁽²⁾

Normoblasto basófilo

Presenta un tamaño de 10-16 μm , por lo que suele ser de menos tamaño que el pronormoblasto, con citoplasma más abundante y basófilo, en donde el núcleo presenta un engrosamiento y va perdiendo esa forma de encaje en la cromatina con una disminución de la presencia de un nucleolo, continúa con la maduración y tenemos la presencia de un normoblasto policromatófilo. ⁽³⁾

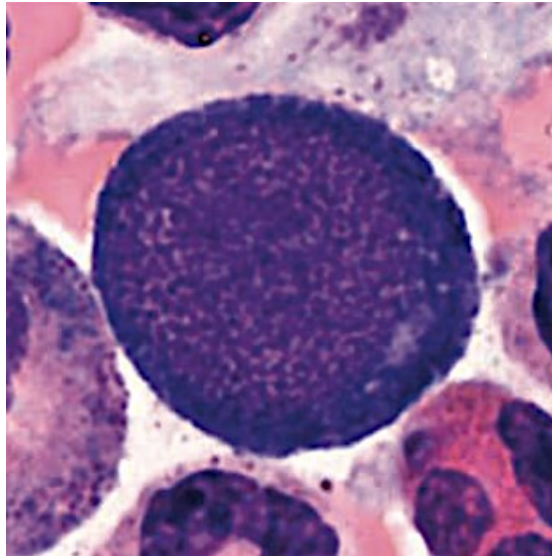


Figura 4. Normoblasto basófilo. ⁽²⁾

Normoblasto policromatófilo

Continúa la disminución del tamaño de la célula conforme continúa su diferenciación y ahora tiene un tamaño de 10- 12 μm , la cromatina continúa perdiendo la forma de encaje y se encuentra compactada, con abundante citoplasma de aspecto azul grisáceo por la producción de hemoglobina y ribosomas (en pequeñas cantidades), esa es la razón por la que recibe el nombre de policromatófilo. ⁽³⁾

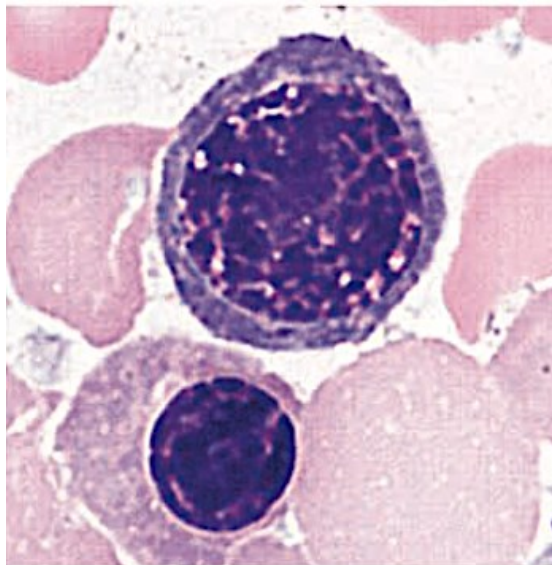


Figura 5. Normoblasto policromatófilo. ⁽²⁾

Normoblasto ortocromático

El tamaño de la célula mide de 8-10 μm núcleo continúa creciendo y abarca una gran cantidad del volumen celular que a su vez comienza a fragmentarse, además que la cromatina se encuentra concentrada y pictórica; el citoplasma es de color rosa a naranja con un poco de azul, cabe resaltar que esta célula no puede dividirse. ⁽³⁾

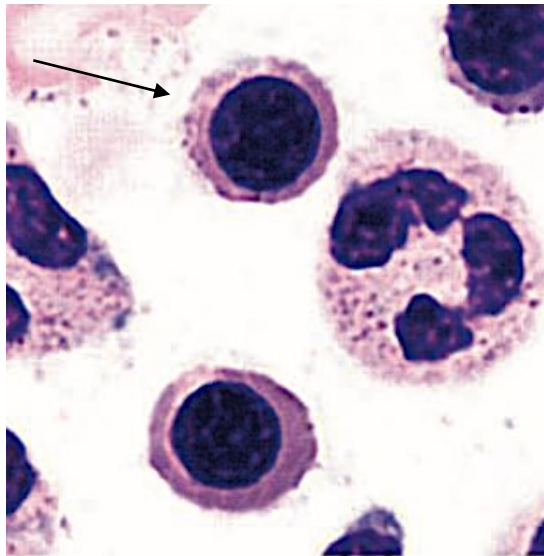


Figura 6. Normoblasto ortocromático. ⁽²⁾

Reticulocito

También llamado eritrocito joven, miden entre 8- 10 μm ya no presenta núcleo, después de 2 a 3 días el reticulocito sale de la médula ósea por medio de los senos vasculares, en donde la maduración continua en la sangre periférica y es donde termina de fabricar la hemoglobina; se presentan los siderocitos, estas células contienen cantidades pequeñas de hierro y son distribuidas en el citoplasma de forma de ferritina; posteriormente, el bazo es el responsable de la eliminación de estas células por lo que el eritrocito maduro carece de estas células. ⁽³⁾

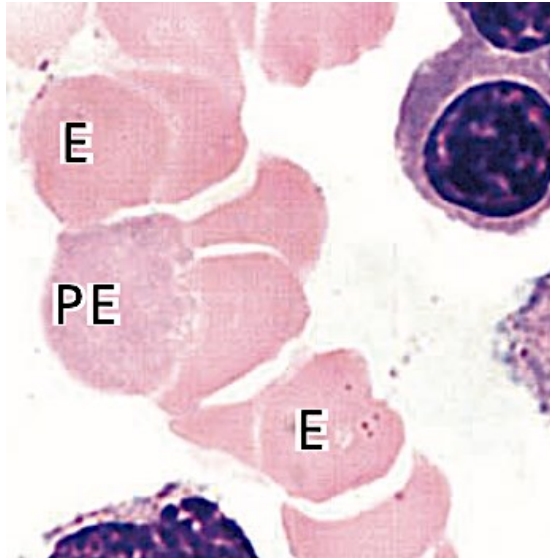


Figura 7. Reticulocito o Eritrocito policromatófilo (PE). ⁽²⁾

Eritrocito

También llamados glóbulos rojos y hematíes, es el proceso final de la eritropoyesis, proviene de la CFU-E, con forma de disco bicóncavo, los eritrocitos al estar circulando por los capilares periféricos, liberan el oxígeno y lo reparten en los tejidos; la vida del eritrocito es de 100-120 días, en donde son flexibles y se deforman cuando atraviesan los capilares, por lo que adoptan una morfología dependiendo de su función (transporte y liberación de oxígeno y dióxido de carbono); miden 7-7.7 μm de diámetro, espesor de 19 μm hacia la periferia y 2 μm en su centro. ⁽³⁾

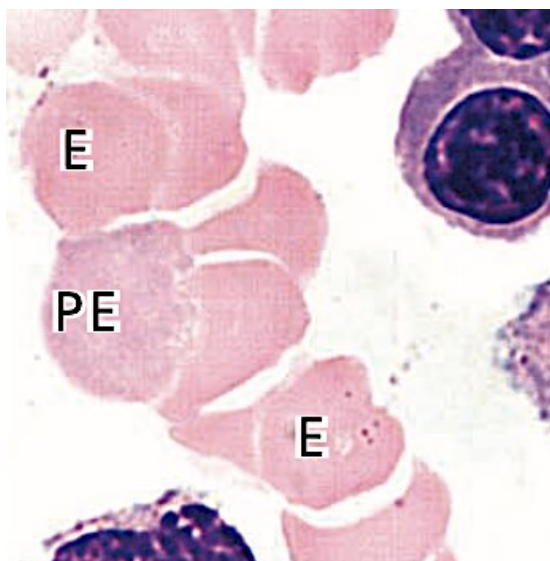


Figura 8. Eritrocitos maduros (E). ⁽²⁾

1.4.2 Trombopoyesis

Es un proceso de división y diferenciación celular que necesita el apoyo de interleucinas, factores estimulantes de colonias y hormonas. Los trombocitos (plaquetas) derivan de una célula progenitora de megacariocitos/eritrocitos bipotencial (MEP), diferenciándose en célula progenitora predestinada a convertirse en megacariocito (MKP). ⁽²⁾

Las plaquetas se forman en la médula ósea a partir de células mieloides comunes (CMP) bajo la activación del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y la IL-3 por lo que un citoblasto CMP se diferencia en célula progenitora de megacariocitos (MEP) bipotencial; sigue avanzando su desarrollo hasta convertirse en una célula progenitora predestinada a formar el megacariocito (MKP o CFU-Meg). El megacarioblasto es una célula grande (30 µm de diámetro) y un núcleo no lobulado; llega a sufrir una endomitosis (los cromosomas se duplican) sin ocurrir cariocinesis (división del núcleo de la célula) ni citocinesis (división del citoplasma). ⁽²⁾

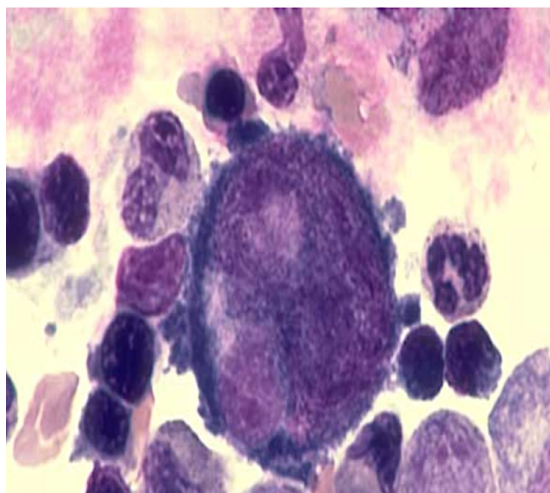


Figura 9. Megacarioblasto. ⁽⁴¹⁾

Existe una estimulación por parte de una hormona glucoproteica llamada Trombopoyetina 30kDa, producida por el hígado y los riñones, luego la célula pasa a convertirse en un promegacariocito, ya que va aumentando de tamaño continua creciendo y alcanza maduración hasta formar el megacariocito (50 a 70 μm de diámetro), ahora su núcleo se encuentra multilobulado complejo y encontramos gránulos azurófilos, con la ayuda del MET (Microscopio electrónico de transmisión) podemos observar la presencia además de centríolos y algunos aparatos de Golgi. ⁽²⁾

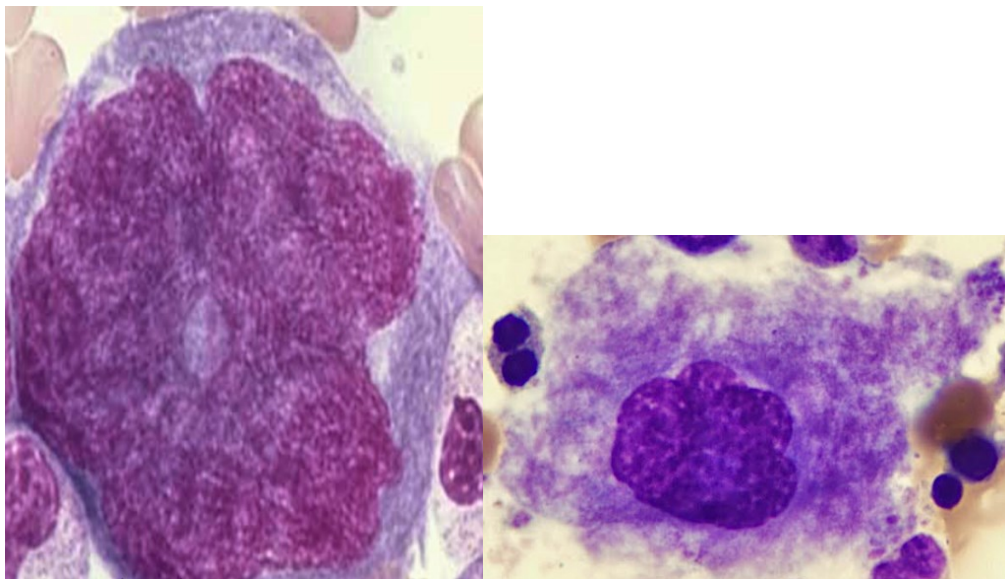


Figura 10 y 11. Promegacariocito (a la izquierda) y Megacariocito maduro (a la derecha).⁽⁴¹⁾

1.4.3 Granulopoyesis

Se originan del citoblasto progenitor mieloide común (CMP) multipotencial, para después diferenciarse en progenitores de granulocitos/monocitos (BMP), todo gracias a la activación de las citocinas como el GM-CSF, Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-3; el G-CSF, es un tipo de citocina que es secretada por células endoteliales, linfocitos T, macrófagos, células cebadas y fibroblastos, que a su vez estimulan a las células GMP, para poder generar a los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y monocitos. ⁽²⁾

Todo comienza con que el progenitor de neutrófilos (NOP) cuando inicia con sus seis etapas de maduración: mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, célula en cayado (se encuentran inmaduros) y neutrófilos inmaduros. ⁽²⁾

Cuando el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GMP-CSF), IL-3 (ya presente) y la IL-5 inducen a las células GMP, se diferencian en progenitores eosinófilos (EOP) hasta madurar y convertirse en eosinófilos; cabe resaltar que cuando hay una ausencia de la IL-5 las células GMP se diferencian en progenitores basófilos (BaP), hasta que la célula alcanza una etapa de mielocito, es cuando hasta entonces los progenitores de los eosinófilos y basófilos pueden diferenciarse, hasta la aparición de gránulos específicos. ^(2, 40)

“Los mieloblastos son las primeras células reconocibles que inician el proceso de granulopoyesis”. ⁽²⁾

Los mieloblastos son los primeros antecesores de los neutrófilos, tienen núcleo con cromatina ligeramente compactada, cuentan con 3-5 núcleolos, mide 14-20 μm de diámetro con una relación núcleo-citoplasmática alta (el núcleo ocupa una mayor proporción del área celular), por lo que se presenta menor cantidad de citoplasma agranular basofilo, pero en la región del aparato del Golgi, el citoplasma no se encuentra teñido. ⁽²⁾



Figura 12. Mieloblasto; Aparato de Golgi (G) y Núcleo (N). ⁽²⁾

En esta etapa el mieloblasto pasa a ser un promielocito donde es en la única etapa que se produce gránulos azurófilos (sólo los producen los promielocitos); contiene un núcleo esférico grande con presencia de gránulos azurófilos (primarios), en fases o divisiones posteriores, las cantidades de gránulos azurófilos irán reduciendo. “Los promielocitos no presentan subtipo” por lo que en reconocimiento entre los linajes de neutrofilos, eosinófilos y basófilos se debe o empieza a partir de la formación de gránulos específicos (secundarios y terciarios). ^(2,3)

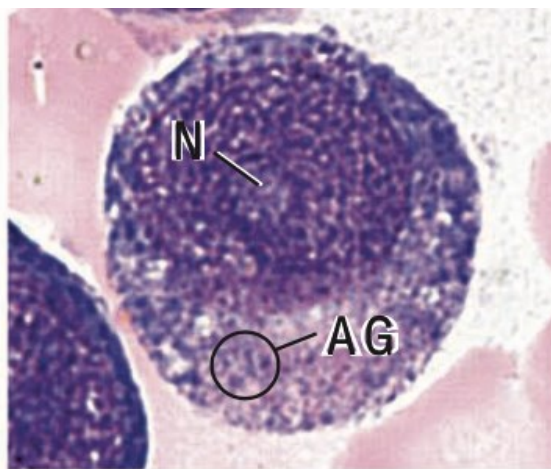


Figura 13. Promielocito. Gránulos azurófilos (AG) y Núcleo (N) ⁽²⁾

Para esta etapa están presentes los mielocitos, donde son los primeros en poseer gránulos específicos; presentan un núcleo esférico; se percibe el aparato de Golgi y surgen gránulos específicos, mientras que los gránulos azurófilos se encuentran en menor cantidad. sigue la división de los mielocitos hasta dar lugar a los metamielocitos. ^(2, 3)

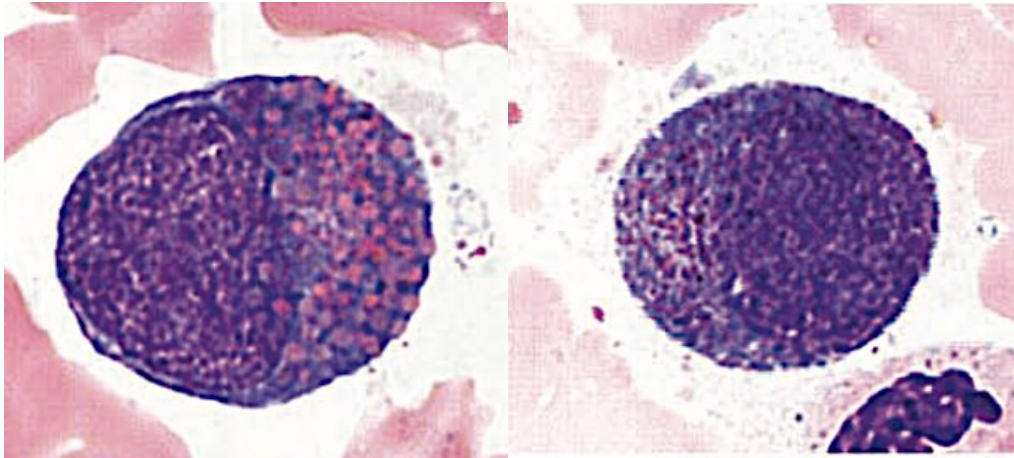


Figura 14 y 15. Mielocito eosinófilo a a izquierda) y Mielocito neutrófilo (a la derecha).

El metamielocito definirá en su totalidad los linajes de neutrófilos, eosinófilos y basófilos por la presencia de los gránulos específicos, por lo que cada vez se irá disminuyendo la cantidad de gránulos azurófilos. En el caso del núcleo de los neutrófilos, toma un aspecto en forma de riñón, por lo que se sigue con la etapa de banda o cayado que son visibles la serie neutrófila, generando un núcleo de la célula en banda (célula en cayado) dándole una forma de herradura, después se encuentran constricciones nucleares del neutrófilo en banda generando la formación y vista de 2-4 lóbulos nucleares, llegando a la maduración completa del neutrófilo llamado ahora neutrófilo polimorfonuclear o neutrófilo segmentado. ^(2, 3)

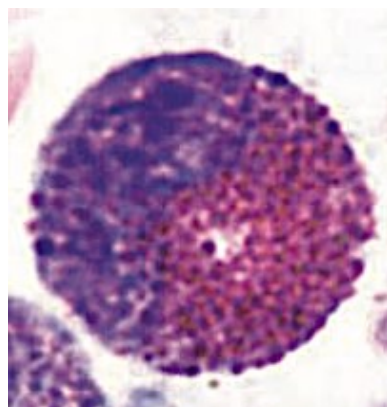


Figura 16. Metamielocito eosinófilo. ⁽²⁾

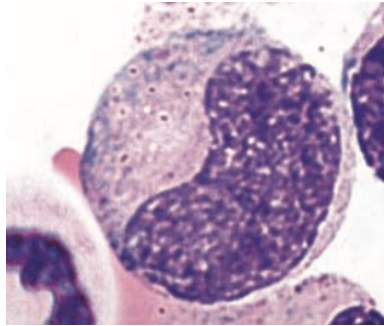


Figura 17. Metamielocito neutrófilo. ⁽²⁾

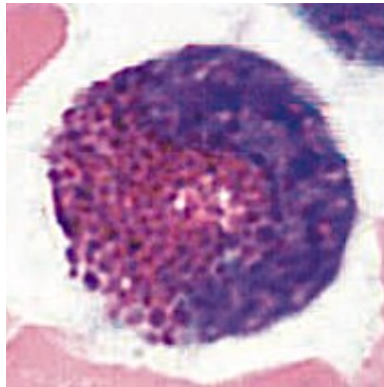


Figura 18. Célula en cayado. ⁽²⁾



Figura 19. Célula en cayado. ⁽²⁾

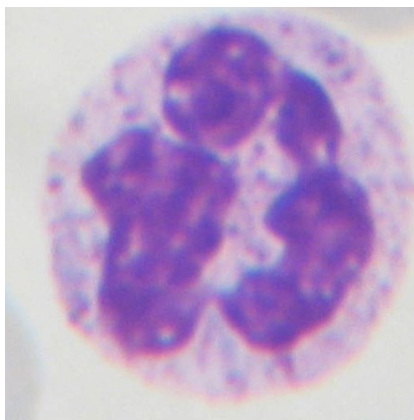


Figura 20. Neutrófilo maduro. ⁽⁴²⁾

1.4.4 Monopoyesis

Se producen a partir de la GMP en la médula ósea, la proliferación y diferenciación se da a partir de la presencia de la IL-3 adicionalmente de factores de transcripción con PU.1 y Egr-1 para dar origen a células progenitoras de monocitos (MoP); también la IL-3 controla y estimula a GM-CSF., GM-CSF para completar el desarrollo y liberarlas a la circulación. La formación de los monocitos tarda alrededor de 55 horas, encontrando la presencia del monoblasto, promonocito y monocito maduro; permanecen en circulación alrededor de 16 horas, antes de emigrar hacia los tejidos, en este punto de permanencia, ahora regulados por GM-CSF y M-CSF para convertirse en macrófagos tisulares; aún no se precisa la vida útil. ⁽²⁾



Figura 21. Monoblasto (a la izquierda), Promonocito (en medio), Monocito maduro (a la derecha). ⁽⁴³⁾

1.4.5 Linfopoyesis

Su proliferación se lleva a cabo en los órganos linfáticos periféricos. La Familia Ikaros de factores de transcripción se encargan de la diferenciación de las células troncales hematopoyética (HSC) pluripotenciales en relación con las células progenitoras linfoides comunes (CLP), pues expresa el factor de transcripción GATA-3, destinado a convertirse en Linfocitos T. Las células que expresan a GAT-3, salen de la médula ósea en forma de linfocitos pre-T en dirección al timo, para continuar con su diferenciación, después vuelven a ingresar a la circulación en forma de pequeños linfocitos T de larga vida. Pax5 es otro factor de transcripción que activa a los linfocitos B específicos en las células CLP, para convertirse en linfocitos B. Es importante mencionar que a pesar de identificar algunos factores de

transcripción de los linajes de los linfocitos influye otros factores de transcripción en el desarrollo y diferenciación de linaje de células NK, se dice que podían diferenciarse debido a la activación de la IL-2 e IL-15 presentes en células pre-NK inmaduras y la adquisición de funciones como citotoxicidad y capacidad de secretar interferón formarían células NK maduras. ⁽²⁾

La producción de linfocitos además de la médula ósea se lleva a cabo en ganglios linfáticos y el timo fetal. ⁽²⁾

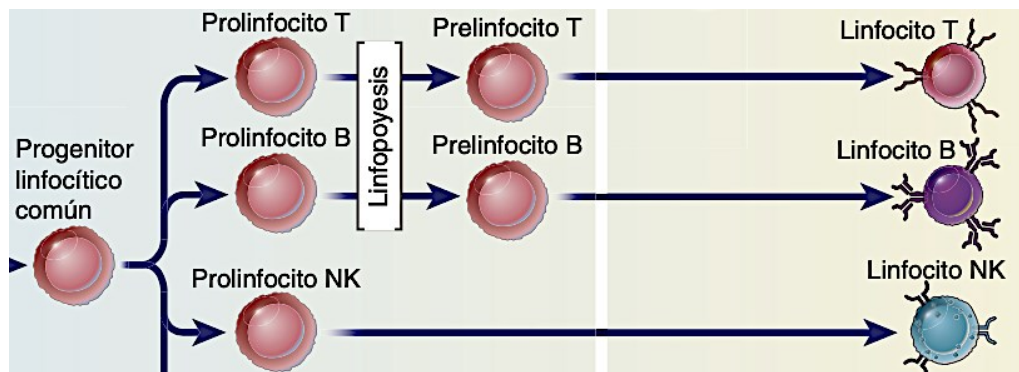


Figura 22. Representación de linfopoyesis. ⁽³⁾

CAPÍTULO 2. CÉLULAS DE LA INMUNIDAD

Las células del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo, cumplen con una función importante en relación con la respuesta inmunitaria; se encuentran comúnmente como células circulantes en la sangre y la linfa, también como células extravasculares localizadas sobre los órganos linfáticos y en todos los tejidos, obteniendo la capacidad para circular e intercambiarse entre la sangre, linfa y los tejidos. El sistema inmunitario comúnmente se encuentra combatiendo diferentes desafíos, para generar respuesta que sean protectores y a su vez eficaces con la finalidad de evitar que los microorganismos infecciosos ganen, por lo que dentro de esta eficacia y protección se necesita la capacidad de respuesta rápida a cantidades reducidas contra todo tipo de microbios que pueden entrar en cualquier lugar del cuerpo y también necesitamos de mecanismos efectores que sean capaces de reconocer y responder para destruir microbios en zonas alejadas de donde surge la respuesta inmunitaria. (2, 10, 11)

La mayoría de estas células derivan de las células troncales hematopoyéticas (HSC, hematopoietic stem cells) en la médula ósea que se diferencian en diferentes linajes. (11)

Es sumamente importante mencionar que la expresión de varias proteínas de membrana (marcadores), son importantes para poder distinguir, identificar y marcar diferentes poblaciones de células del sistema inmunitario. La nomenclatura de diferenciación (CD, cluster of differentiation) es un método que se les adopta para poder nombrar las moléculas de la superficie celular en particular o en grupo y que son diferenciadas y reconocidas por un grupo cluster de anticuerpos monoclonales, por lo que las proteínas e hidratos de carbono de la superficie celular son distinguibles recibiendo un número CD1, CD2, etc), además de ser consideradas células diana de anticuerpos para enfermedades inflamatorias y cáncer. (11)

Dentro de este grupo encontramos a los neutrófilos y macrófagos que son los encargados de ingerir, destruir microbios y tejidos dañados. La

respuesta de este grupo de fagocitos se lleva de forma secuencial, primero el reclutamiento de células en zonas de infección, reconocimiento de microbios y la activación para la ingesta de microbios mejor conocido como fagocitosis y a su vez la destrucción de este. ⁽¹¹⁾

2.1 Neutrófilos

Es el principal tipo de células que responden a las reacciones inflamatorias. Células esféricas de tamaño de 12-15 μm de diámetro con proyecciones membranarias, con un núcleo segmentado (de 3-5 lóbulos conectados entre sí) por lo que también son denominados leucocitos polimorfonucleares; el citoplasma contiene dos tipos de gránulos específicos rodeados de membrana que se encuentran llenos de enzimas (lisozima, colagenasa y elastasa) y el resto están llenos de gránulos azurófilos que contienen sustancias microbicidas, defensinas, catelicidinas y enzimas (mieloperoxidasa), también son precursores de los monocitos circulantes que se origina en la médula ósea. La vida de los neutrófilos oscila de unas horas hasta 5 días, pueden migrar con rapidez a sitios de infección por la entrada de microorganismos y una vez que asientan en un tejido actúan de 1-2 días hasta morir. Es importante señalar que la función principal de los neutrófilos es la fagocitosis, especialmente de microorganismos opsonizados, células necrosadas hasta destruirlos convirtiéndolos en fagosomas, al igual que sus gránulos y su núcleo, tienen la capacidad de expulsar su contenido y así formar trampas extracelulares de neutrófilos, que van a generar inmovilización hasta la muerte de microbios extracelulares, pero a su vez pueden afectar a los tejidos sanos.

(11)

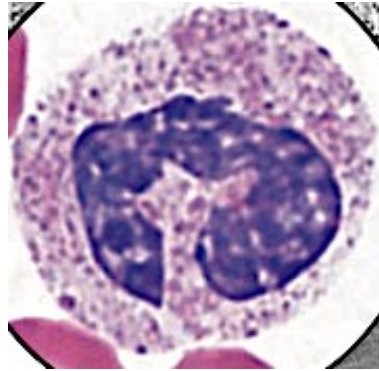


Figura 23. Neutrófilo. ⁽²⁾

Los fagocitos mononucleares derivan de la médula ósea, de las células del linaje de los monocitos; son macrófagos cuando migran a los tejidos y macrófagos residentes cuando permanecen en los tejidos. Los monocitos sanguíneos, tienen una vida aproximada de 1-7 días, son reclutados donde se encuentran focos de infección o lesión en tejidos por lo que los macrófagos de los focos inflamatorios descienden de los monocitos. ⁽¹¹⁾

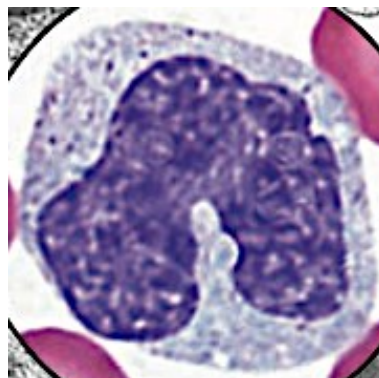


Figura 24. Monocito. ⁽²⁾

2.2 Macrófagos

Los macrófagos que residen en los tejidos, son generalmente de vida larga y no proceden de la médula ósea, si no, del saco vitelino o del hígado fetal durante el desarrollo fetal y todo esto es posible porque pueden seguir constantemente regenerándose y así mantener una cantidad estable, también cada macrófago residente contiene fenotipos especializados para cada órgano (células de Kupffer que se encuentran recubriendo los

sinusoides en el hígado, macrófagos alveolares del pulmón y células microgliales en el encéfalo). ⁽¹¹⁾

Sus características que presentan es que tienen un tamaño de 10-15 μm con núcleos en forma de riñón con un citoplasma de contenido granular en donde contiene lisosomas, vacuolas fagocíticas, filamentos del citoesqueleto. ⁽¹¹⁾

Expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, CD11b y CD86; monocitos murinos expresan CD115, CD11b y CD64 sin excepción y a pesar de que cada monocito sea de alguna subpoblación diferente. ⁽¹¹⁾

Suelen activarse al unirse con receptores específicos, un ejemplo son los Receptores Tipo Toll (TLR) y a las opsoninas (sustancias que cubren a las células microbianas), las marcan, para llevar a cabo la fagocitosis, dentro de estas opsoninas encontramos receptores para Fc de la inmunoglobulina G (IgG). Se lleva a cabo la fagocitosis, ya opsonizados los microorganismos, sin embargo un receptor inhibidor SIRP α , reconoce a CD47 (proteína de membrana sana), que nos ayudará para inhibir la fagocitosis. ⁽¹¹⁾

Los macrófagos presentan también una función importante, nos ayudan como células presentadoras de antígenos (APC), es decir, presentan proteínas antigénicas que atraen a los Linfocitos T, para activar a los linfocitos hasta la zona donde se presenta una infección o lesión. También pueden adquirir diferentes formas morfológicas respondiendo diferentes estímulos ante la respuesta de los microbios, desarrollando cantidades elevadas de citoplasma convirtiéndolas en células epitelioides por el parecido a las células epiteliales. ⁽¹¹⁾

La capacidad de funcionalidad de los macrófagos depende del estímulo activado de las diferentes citocinas, estos diferentes estímulos se llevan a cabo por dos vías de activación: activación clásica o macrófagos M1, son activados para atacar microbios y la activación alternativa o macrófagos M2, que se encargan de la reconstrucción y reparación tisular. ⁽¹¹⁾

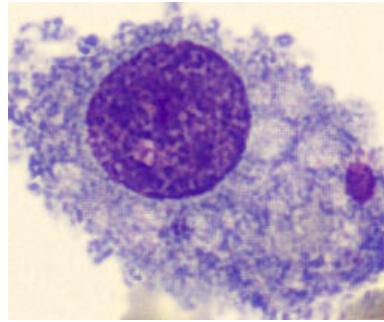


Figura 25. Macrófago. ⁽⁴⁴⁾

2.3 Células Cebadas

Células formadas en la médula ósea, presentes en piel y epitelios mucosos, se encargan de la liberación de mediadores inflamatorios al ser activados antes microorganismos como helmintos parásitos o enfermedades alérgicas. ⁽¹¹⁾

La citocina factor de célula troncal (ligando de c-KIT), es necesaria para la formación y maduración de las células cebadas. Las células cebadas no suelen estar en circulación, por lo que las encontramos en tejidos cercanos a vasos sanguíneos pequeños y nervios. En su interior de estas células, encontramos dentro de su citoplasma gránulos rodeados de membrana que contiene mediadores de la inflamación (histamina y proteoglicanos ácidos). La Histamina libera mediadores inflamatorios generando un cambio en los vasos sanguíneos generando inflamación. Las células cebadas expresan receptores (en su membrana) receptores para el anticuerpo IgE (básicamente toda la membrana está cubierta por IgE), cuando se une al antígeno, activan a la célula cebada actuando como centinela tisular, además es capaz de reconocer productos microbianos independientes de IgE. ⁽¹¹⁾

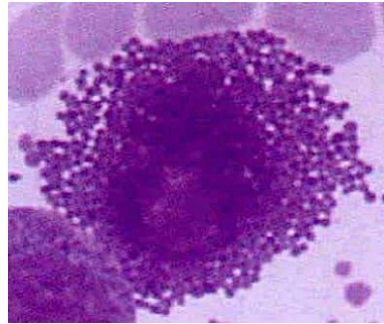


Figura 26. Célula cebada. ⁽⁴⁶⁾

2.4 Basófilos

Caracterizados por la similitud a las células cebadas en cuanto a estructura y funcionalidad; derivan de la médula ósea y constituyen el 1% de los leucocitos en sangre, generalmente no están presentes en tejidos, pero son reclutados en zonas inflamatorias para sintetizar mediadores inflamatorios como los de las células cebadas. Expresan receptores para IgE, ligan IgE siendo prácticamente activados por la unión del antígeno a la IgE. ⁽¹¹⁾

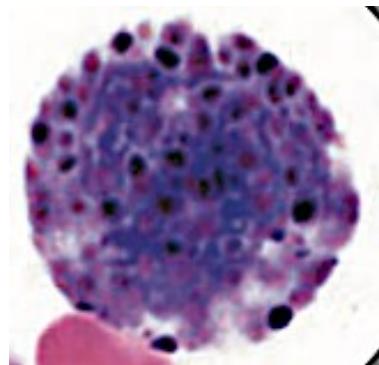


Imagen 27. Basófilo. ⁽²⁾

2.5 Eosinófilos

Nacen de la médula ósea y se encuentran circulando en la sangre y generalmente en los tejidos de recubrimiento mucoso; suelen ser reclutados y activados por receptores Fc de IgA e IgG, TLR y receptores IL-5, para que sintetizen y liberen gránulos con enzimas lesivas (eosina) que atacan la pared celular de los parásitos. ⁽¹¹⁾

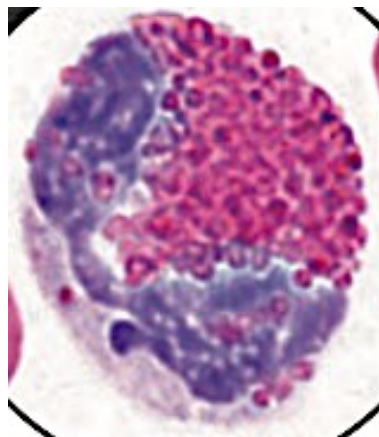


Figura 28. Eosinófilo. ⁽²⁾

2.6 Células dendríticas

Células residentes y circulantes que detectan las proteínas de los microbios, capturan esas proteínas para mostrarlas a los linfocitos T, tomando la función de células centinelas ante una infección, generando una respuesta inmunitaria. Presentan proyecciones membranosas largas, se encuentra comúnmente en tejidos linfoides, de epitelios mucosos y del parénquima de distintos órganos, cuentan con la capacidad de poder atrapar antígenos y transportarlos hacia los ganglios linfáticos cumpliendo una función como células centinelas. ⁽¹¹⁾

Las poblaciones de las células dendríticas se van a diferenciar dependiendo del marcador de la superficie celular, factores de transcripción que se exprese, para después desarrollar diferentes células precursoras con su respectiva función. Este desarrollo depende de citocinas como FLT3L, expresión de la proteína CD11c, que le darán además el poder presentar antígenos a los linfocitos T. ⁽¹¹⁾

Las cDC o células dendríticas convencionales, son las principales células para capturar los antígenos proteicos que sobrepasan la barrera epitelial; fueron identificadas por la capacidad de activar y reclutar una respuesta rápida de los linfocitos T. Suelen dividirse en cDc2 que se encargada la captura de antígenos exógenos y la estimulación de a la respuesta de los

linfocitos T CD4+ y en cDc1 se encarga de la presentación de antígenos pero con los linfocitos T CD8+. ⁽¹¹⁾

Las células dendríticas plasmocitoides se encargan de generar citocina antivírica interferón (INF) tipo 1 para responder y atacar ante los virus, además de poder capturar antígenos para transportarlos al bazo y presentarlo a los linfocitos T, con características similares a las cDc pero lo que las hace diferentes es que se dirigen a focos inflamatorios. Suelen expresar CD11c, marcadores de monocitos CD11b y CCR2, un ejemplo de estas células encontramos a las células de Langerhans encontrándose en la epidermis, que actúan sobre las infecciones cutáneas para presentar el antígeno a los linfocitos T CD4+, activarlos y cuando no hay infección, presenta propios antígenos a los linfocitos T CD4+ induciendo una tolerancia. ⁽¹¹⁾

Encontramos otro tipo de células dendríticas foliculares (FDC) con forma dendrítica, pero no son precursores de la médula ósea, no presentan antígenos, ni activan a los linfocitos T; básicamente se encargan de activar Linfocitos B en los órganos linfáticos secundarios, para su desarrollo de estos. ⁽¹¹⁾

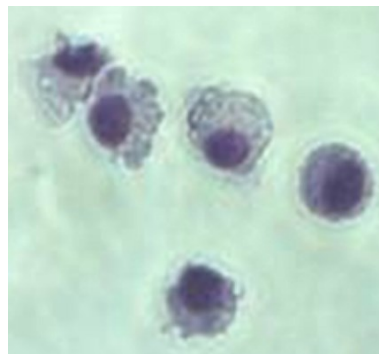


Figura 29. Célula Dendrítica. ⁽⁴⁶⁾

2.7 Linfocitos B

Los estadios de maduración de los linfocitos B es en la médula ósea por lo que reciben el nombre en inglés de bone marrow, encontramos diferentes tipos de linfocitos B ubicados en diferentes zonas del cuerpo humano, estos son: linfocitos B foliculares que se encuentran en los órganos

linfáticos y en la sangre, estos expresan anticuerpos que funcionan como receptores para el antígeno que están expresados en la superficie celular, también generan linfocitos b de memoria que protegen al humano de infecciones repetidas por el mismo microbio; linfocitos B de la zona marginal y linfocitos B-1, estos tipo de linfocitos estos tipo de linfocitos los encontramos en tejidos mucosos y en la cavidad peritoneal y pleural; los linfocitos B de la zona marginal los encontramos en bazo. ⁽¹¹⁾

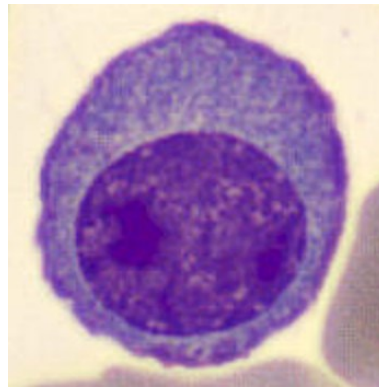


Figura 30. Linfocito B. ⁽⁴⁷⁾

2.8 Linfocitos T

Los tipos linfocitos T dependerá por una expresión en su superficie celular de las proteínas CD4 y CD8. Los linfocitos CD4+ también llamados linfocitos T cooperadores y los linfocitos T CD8 + también llamados Citotóxicos o CTL, expresan receptores contra el antígeno $\alpha\beta$ del linfocito T (TCR, T cell receptor), así los linfocitos CD4+ producen y secretan citocinas que interactúan con otros linfocitos T y linfocitos B así como con macrófagos y por otro lado los linfocitos CD8+ van a identificar y matar células que estén infectadas por virus y células trasplantadas, parásitos. ^(2,11)

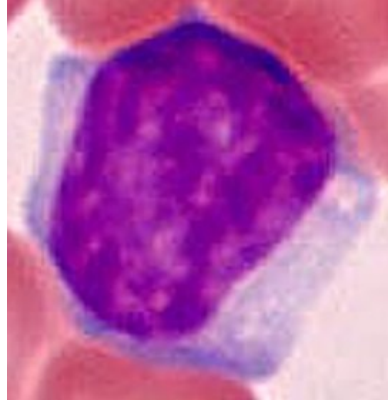


Figura 31. Linfocito T. ⁽⁴⁸⁾

2.9 Células Natural Killer

Estas células o también llamados linfocitos NK (*natural killer*), presentan funciones y forma similares a las de los linfocitos T (para ser más específicos Linfocitos T CD8+), sin embargo, la característica principal que los diferencia, es que carecen de receptores para el antígeno, por lo que se encargan de proporcionar una pronta respuesta contra los microorganismos patógenos infecciosos, por lo que se encuentran presentes en los tejidos linfáticos, son capaces de producir citocinas linfotóxica y TNF, así como marcadores específicos para la transcripción de linajes específicos para la formación de tejido linfático secundario. ^(2, 11)

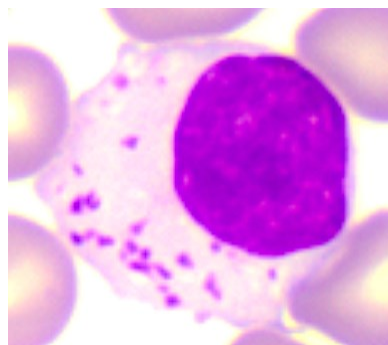


Figura 32. Célula Natural Killer. ⁽⁴⁹⁾

CAPÍTULO 3. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

También abreviada como LMA, es un grupo de neoplasias o trastornos de células hematopoyéticas malignas del linaje mieloide, precursores en la médula ósea ⁽¹²⁾ caracterizándose por una mutación genética, bloqueando la producción de células regulares lo que genera complicaciones para diferenciarse dando como resultado un síndrome de falla medular. ^(12, 13, 14). Se dice que las células hematopoyéticas pueden continuar con la proliferación, pero no son capaces de madurar ⁽¹²⁾ y como consecuencia, se observa una disminución en la cantidad de nuevas células maduras en la médula ósea, resultando un conteo bajo de glóbulos rojos generando una anemia, un conteo bajo de plaquetas con riesgo a sangrado y el conteo bajo de neutrófilos incitando a un aumento de infecciones. ⁽¹³⁾

3.1 Patogénesis y factores de riesgo

Generalmente diversos factores y mutaciones bloquean y alteran molecularmente las fases de la maduración celular además de la proliferación, diferenciación, autorrenovación y supervivencia de las células hematológicas. ⁽¹²⁾

Estos sucesos son clasificados de acuerdo con dos tipos de mutaciones (por Gilliland en 2001):

- Mutaciones de Clase I: activan vías de proliferación.
- Mutaciones de clase II: Afectan los procesos de diferenciación celular hematopoyética.

Sin embargo, se encuentra otro tipo de grupo que no está dentro de esta clasificación; está implicada en las modificaciones epigenéticas (afectan las actividades en los genes, pero sin causar cambios en la secuencia del ADN). ⁽¹²⁾

Mutaciones genéticas presentes en la leucemia mieloide aguda: ⁽¹²⁾

- Factores de transcripción: receptor alfa ácido retinoico (RARA), factor de unión al núcleo (CBF), proteína alfa de unión al potenciador (CEBPBPA o CCAAT).
- Reguladores epigenéticos: KMT2A (histona-lisina N-metiltransferasa o MLL), traslocación de diez-once (TET2).
- Supresores de tumores: proteína tumoral p53 (TP53), gen supresor de tumores de Wilms (WT1).
- Reparación de ADN (TP53).
- Señalización: neuroblastoma-RAS (NRAS), tirosina cinasa3 relacionada con FMS (FLT3).
- Metabolismo celular: isocitrato deshidrogenasa (IDH).
- Conjunto de nucleoproteína: nucleofosmina-1 (NPM1)

Categoría	Genes	Rol en la leucemogénesis de la LMA
Genes mieloides de transcripción	Fusiones de factores de transcripción por rearreglos cromosómicos, así como t (8;21) (q22;22); RUNX1-RUNX1T1, inv (16)(p13.1q22) o t (16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11	Desregulación transcripcional y diferenciación hematopoyética dañada
Nucleofosmina (NPM1)	NPM1	Localización aberrante citoplasmática de NPM1 y sus proteínas de interacción
Genes supresores	TP53, WT1, PHF6	Desregulación transcripcional y degradación por los reguladores negativos (oncogenes MDM2 y PTEN)
Genes de señalización	FLT3, KIT, PTPN11, RAS	Ventaja proliferativa sobre las vías de señalización RAS-RAF, JAK-STAT y PI3k-AKT
Metilación del ADN	DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2	Desregulación de la metilación DNA y la producción de oncometabolitos
Modificadores de cromatina	ASXL1, EZH2, KMT2A	Desregulación de la modificación de cromatina y la fusión dañada de metiltransferasas
Complejo de cohesinas	STAG1, STAG2, RAD21, SMC1A, SMC3	Deterioro de la segregación cromosómica precisa y regulación transcripcional
Factores de empalme	SRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2	Procesamiento de ARN desregulado y patrones de empalme aberrantes

Tabla 1. Categoría de los genes que se encuentran mutados en la leucemia mieloide aguda. ⁽¹²⁾

En edades avanzadas, alrededor del 10% de los pacientes, presentan mutaciones, en donde se ven involucrados los genes: ARN (SRSF2), metilación del ADN (DNMT3a, TET2, IDH1/2), modificación de la cromatina (ASXL1), complejo de cohesión (STAG2); genes que codifican la transcripción mieloide (RUNX1, CEBPBA), proteínas de transducción de señales (FLT3); la leucemia mieloide con mutaciones en RUNX1, CEBPA, FLT3 o MLL, pero no con los anteriores. ⁽¹²⁾

También encontramos las mutaciones de la línea germinal (presentes en todas la células al nacer), donde involucran a: RUNX1, GATA2 y DDX41, que determinaran la malignidad mieloide hereditaria (HHMS). ⁽¹²⁾

Por lo que alrededor del 55% de los pacientes con leucemia mieloide aguda presentan anormalidades genéticas; por lo que se permite a clasificar a los pacientes en tres grupos de acuerdo al pronóstico: favorable, intermedio o desfavorable. Por lo que en un cariotipo encontramos: ⁽¹²⁾

-Favorable: t(8;21)(q22;q22) [RUNX1/RUNX1T1], inv(16)(p13q22) [CBFB/MYH11] y t(15;17)(q24;q21) [PML/RARA].

-Intermedio: t(9;11)(p22;q23) [MLLT3/MLL].

-Desfavorable: t(6;9)(p23;q34) [DEK/NUP214], inv(3)(q21q26) [RPN1/EVI1] y t(1;22)(p13;q13) [RBM15/MKL1]

Gen	Tipo de proteína	Clase de mutación
RUNX1- RUNX	Factor de transcripción	Clase II
CBFB- MYH11	Factor de transcripción	Clase II
PML- RARA	Factor de transcripción	Clase II
MLLT3- MLL	Remodelador de la cromatina	Clase II
DEK- NUP214	Factor de transcripción y nucleoporina	Clase II
RPN1- EVI1	Factor de transcripción	Clase I
RBM15- MKL1	Factor de transcripción	Clase II
FLT3	Receptor tirosina cinasa	Clase I
NPM1	Histona chaperona	Clase II (?)
CEBPA	Factor de transcripción	Clase II

Tabla 2. Genes y tipos de proteínas clasificados en los grupos de mutaciones. ⁽⁵¹⁾

Se ha descrito que existen otros factores en este caso ambientales como: una exposición prolongada a radiación ionizante, agentes químicos (benceno), el consumo de tabaco, el uso de pesticidas (solventes orgánicos), el haber adquirido enfermedades víricas que desencadenen una alteración en la expresión del gen (en la epigenética), antecedentes de quimioterapia. ⁽¹⁵⁾

También encontramos los síndromes mielodisplásicos (MDS): mielofibrosis (aparición progresiva de fibrosis en la médula ósea, todo por la liberación de factores de crecimiento fibroblástico contenido derivado de las plaquetas), policitemia vera (proliferación de células progenitores de eritrocitos, aumentando eritrocitos en la circulación sanguínea) trombocitopenia (disminución en la producción de plaquetas, generando sangrado excesivo), son enfermedades que afectan a la médula ósea y a la sangre, esto ocurre cuando las células troncales hematopoyéticas sufren una mutación volviéndose anormales, por lo que no pueden producir células sanguíneas sanas, las células blásticas no pueden realizar funciones específicas y terminan acumulándose en la médula ósea y en la sangre, suelen progresar lentamente y en casos graves y (en algunos casos) de progresión rápida, conlleva a una leucemia mieloide aguda. ^(16, 17)

3.2 Epidemiología

Dentro de la epidemiología encontramos que la leucemia mieloide aguda representa del 15 al 20% en niños y el 80% en adultos, representando mayor cantidad en los adultos, con un rango de 1.5 por 100,000 en la niñez (menores a un año), disminuye a 0,4 por 100,000 en niños con edades de 5-9 años y aumenta de forma gradual de 1 por cada 100,00 personas en la edad de los 25 años, hasta incrementarse en 25 por 100,000 en personas en edades de 70 en adelante, por lo que su incidencia va aumentando con la edad. En la Ciudad de México se reporta alrededor de 8.18 casos por

millón, siendo la leucemia mieloide aguda la más frecuente con una incidencia de 23.5% con una predominio en el género masculino siendo del 57.1%.^(14, 15)

3.3 Clasificación

La clasificación más reciente es la propuesta por la OMS en 2016.

- Leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrentes
- Leucemia mieloide aguda con t (8;21) (q22;q22.1); RUNX1–RUNX1T1
- Leucemia mieloide aguda con anormalidades genéticas recurrentes
- Leucemia mieloide aguda con inv (16)(p13.1q22) o t (16;16) (p13.1;q22); CBFB–MYH11
- Leucemia promielocítica aguda con PML–RARA
- Leucemia mieloide aguda con t (9;11)(p21.3;q23.3); KMT2A–MLLT3
- Leucemia mieloide aguda con t (6;9)(p23;q34.1); DEK–NUP214
- Leucemia mieloide aguda con inv (3)(q21.3q26.2) o t (3;3) (q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
- Leucemia mieloide aguda (megacarioblástica) con t (1;22) (p13.3;q13.1); RBM15–MKL1
- Leucemia mieloide aguda con BCR–ABL1
- Leucemia mieloide aguda con mutaciones genéticas
- Leucemia mieloide aguda con NPM1 mutado
- Leucemia mieloide aguda con mutación bialélica de CEBPA
- Leucemia mieloide aguda con RUNX1 mutado
- Leucemia mieloide aguda relacionada con cambios mielodisplásicos
- Neoplasias mieloides relacionadas con tratamiento
- Leucemia mieloide aguda sin otra especificación
- Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación
- Leucemia mieloide aguda sin maduración
- Leucemia mieloide aguda con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia aguda monoblástica y monocítica
- Leucemia eritroide pura

- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
- Proliferaciones mieloides asociadas con el síndrome de Down
- Mielopoyesis anormal transitoria asociada con el síndrome de Down
- Leucemia mieloide asociada al síndrome de Down

3.4 Diagnóstico

El hemograma o recuento sanguíneo completo (CBC) es un examen comúnmente solicitado, que agiliza los diagnósticos de diversas patologías, por lo que se ha buscado actualizar y por consiguiente se llevó a la implementación de analizadores hematológicos. Y es llevado a cabo por medio de un frotis sanguíneo. El CBC informa al médico sobre el estado de las células sanguíneas en donde se observan los glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. ⁽¹⁹⁾

Las alteraciones mas frecuentes en el hemograma son la trombocitopenia, leucocitosis y la anemia. ⁽¹⁹⁾

El exámen de médula ósea consiste en la aspiración o biopsia con una aguja, en donde la el contenido de la punción de la médula ósea o una cantidad de hueso pequeña, arroja un valor normal de blastos ocupando el 20%, pero si representa un 95% o más, son valores anormales, pacientes con leucemia mieloide aguda. ^(18, 23)

El estudio histoquímico consiste en un marcador que da positivo a las células linfoides con la tinción de desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT); el estudio inmunofenotípico consiste en utilizar marcadores específicos en donde marca el CD3 (células linfoides que origina en las células T) y CD19, CD20 y CD22 (células linfoides derivadas de células B).⁽²²⁾ Adicionalmente encontramos marcadores de leucemia mieloide aguda: CD4, CD7, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD33, CD34,

CD36, CD45, CD41, CD61 CD64, CD117, lisozima, HLA-DR, y mieloperoxidasa citoplasmática. (18, 23)

La tomografía computarizada del cerebro, se indica cuando el paciente presenta adicionalmente síntomas en el sistema nervioso central, además se incluye una tomografía computarizada de tórax y abdomen en donde se podrá detectar algún tipo de crecimiento mediastínico, adenopatías y hepatoesplenomegalia. (23)

3.5 Pronóstico

Cuando se obtiene un diagnóstico rápido y un tratamiento, se estima que del 20-40% de los pacientes sobreviven 5 años, sin alguna recaída, porque se explica que dentro de esos 5 años, es común que los pacientes recaigan con su tratamiento inicial, pero si después de 5 años o más no hay recaída, se considera que ese paciente ya está curado. (23)

Los pacientes que tienen un peor pronóstico son los que presentan una edad de 65 años, ya que se ha visto en los exámenes de sangre que tiene un recuento elevado de glóbulos blancos, incluso de haber recibido quimioterapia o radioterapia generando un síndrome mielodisplásico y propiciando a la incidencia de leucemia mieloide aguda. (23)

3.6 Síntomas

Cuando son recientemente diagnosticados los pacientes con leucemia mieloide aguda, suelen verse como síntomas inespecíficos y que van aumentando conforme avanza la enfermedad. En primera instancia suele presentarse la anemia como síntoma inicial y principal, se incrementa con leucocitosis, leucopenia, una irregularidad en la función leucocitaria o trombocitopenia. (36)

Los pacientes además de la anemia, generalmente manifiestan fatiga acompañado de debilidad, continua con la anorexia y en consecuencia la pérdida de peso; comienza la aparición de fiebre (ya se en presencia de una infección o sin infección), sudoración excesiva, dolor óseo, hinchazón

de ganglios linfáticos, tos inespecífica, cefalea, palidez, hematomas, hemorragias nasales y en encía, periodos menstruales largos con sangrados abundantes, vómito, visión borrosa, además algunos pacientes también presentaron un aumento de leve a moderado de ácido úrico complicando hasta llegar al punto de generar una nefropatía. ⁽³⁶⁾

3.7 Tratamiento

Es importante tener establecido el diagnóstico, para poder lograr una remisión completa de la enfermedad, para que no haya algún signo después del tratamiento y lograr que el paciente pueda encontrarse en un buen estado de salud (al menos los primeros 5 años). ⁽¹³⁾

Dentro del tratamiento, puede iniciar con una quimioterapia, trasplante de células hematopoyéticas o incluso a través de estudios o ensayos clínicos.

⁽¹³⁾ El tratamiento de quimioterapia consta de dos fases: la primera fase se trata de la inducción a una remisión y la segunda fase cinco años después de la remisión. ⁽²⁴⁾

-Fase para la inducción a una remisión (quimioterapia de inducción):

Esta fase se basa dependiendo la edad y el estado general del paciente; este tratamiento sería hasta los 70 años de edad, denominándola una “quimioterapia intensiva”; el tratamiento por vía intravenosa, se intenta lograr que no haya células leucémicas en la médula ósea y sangre, favoreciendo la producción y desarrollo de las células sanguíneas. Los agentes quimioterapéuticos más utilizados son ⁽²⁴⁾:

- Citarabina (ara-C).
- De la familia de las antraciclinas: daunorrubicina (daunomycin) o idarrubicina.

Estos agentes quimioterapéuticos se emplean en forma de “régimen 7+3” es decir, se da citarabina durante 7 días más infusiones cortas de antraciclina los primeros 3 días. ⁽²⁴⁾

Se puede agregar un tercer medicamento, lo llaman administración del medicamento de “forma dirigida” y son ⁽²⁴⁾:

- Midostaurin (Rydapt®), se administra dos veces al día oralmente.
- En pacientes donde las células leucémicas expresen CD33 el medicamento sería: ozogamicina gemtuzumab (Mylotarg®).
- Régimen 7+3 de VYXEOS.
- Combinación de venetoclax con azacitidina.

Se estima que alrededor del 70-80% de los pacientes logran una remisión completa en donde la cantidad de blastos en la médula ósea es menor a un 5% tras la primera fase del ciclo del tratamiento, aunque en algunas ocasiones es necesario incluir al menos dos fases de inducción para alcanzar la remisión total en donde se requiere hospitalización aproximado de 4 - 5 semanas. ⁽²⁴⁾

-Fase de tratamiento post remisión o de consolidación:

El objetivo de esta fase es mantener la remisión completa que continúa destruyendo células leucémicas que pueden volver a reproducirse generando algún tipo de recaída, por lo que se habla de algunos tratamientos post- remisión ⁽²⁴⁾:

- Quimioterapia por remisión: Se elige este tratamiento cuando el paciente tiene un pronóstico favorable con relación a que presente un menor riesgo de recidiva tras el tratamiento inicial (quimioterapia intensiva) y con enfermedad mínima residual detectable.
- Quimioterapia de consolidación más trasplante de médula ósea alogénico (donante compatible): Este tratamiento aplica para pacientes con un riesgo intermedio a alto de recaída a pesar de la quimioterapia de consolidación y con edades debajo de los 70 años. En pacientes mayores de 70 años se toma en consideración más por el estado de salud que por la edad y la tolerancia que tendría al recibir el tratamiento.

3.7. 1. Trasplante de células troncales hematopoyéticas.

Es un procedimiento que se lleva a cabo una vez pasadas las fases de inducción y consolidación, se coloca o infunde células troncales hematopoyéticas para activar la actividad en la médula ósea después de haber estado afectada por la leucemia mieloide aguda y la quimioterapia generando una aplasia medular ⁽³⁰⁾ Este procedimiento es seguro, prácticamente, detener la mielosupresión grave y ayudar a una respuesta inmunológica en contra de estas células neoplásicas residuales mejor conocido como “enfermedad injerto contra tumor”. ⁽³⁰⁾ El paciente debe ser sometido otros procesos o llamado “acondicionamiento” adicionales de quimioterapia o radiación acompañado de la administración de inmunosupresores, con el propósito de disminuir la respuesta inmunológica (medicamentos como: ciclosporina), para disminuir o modificar la reacción que pueda haber en contra del huésped para beneficiar el término “injerto contra leucemia”, para no seguir con las recaídas. ⁽³²⁾

Hay diferentes tipos de trasplantes en donde encontramos los autólogos y alogénicos. ⁽³⁰⁾ Dentro de autólogos los pacientes reciben sus propias células progenitoras hematopoyéticas, en donde son cultivadas antes de que el paciente fuera sometido o acondicionado (a la quimioterapia, radioterapia y ser inmunosuprimido) en donde se disminuye un riesgo por una enfermedad contra huésped aunque la posibilidad de recaída permanece. ⁽³¹⁾ En el trasplante alogénico, se trata de un donador cercano (por lo general un hermano, ya sea el padre o la madre; cuando el hermano es un gemelo que es idéntico se le conoce como “singénico” y cuando es el padre o la madre se le llama “haplo idéntico”), puede ser alguien no relacionado (por medio del cordón umbilical o personas que se dieron de alta en bancos para la donación de células hematopoyéticas). ⁽³⁰⁾

Para obtener células hematopoyéticas debemos saber las fuentes donde las podemos obtener de los diferentes donadores, en ellas encontramos la médula ósea, sangre periférica y sangre del cordón umbilical. ^(30, 32) Dentro del procedimiento, para la obtención de células hematopoyéticas de la

médula ósea, se realiza una aspiración, de 700- 500 ml de médula de la cresta ilíaca (la aspiración dura alrededor de 2- 3 horas), que se junta con heparina y un medio de cultivo tisular traspasandolo a una bolsa de transfusión; se lleva a cabo por medio de la utilización de anestesia local o general en donde el donador permanece 12 horas para una recuperación de la anestesia que se colocó y los puntos en donde se insertó la aguja. ^(29, 30, 32) Para la obtención de células hematopoyéticas en la sangre periférica, el donante se le incorporan factores de crecimiento recombinantes para que incremente el número de progenitores hematopoyéticos , sobre todo células mononucleares en la circulación; esto se lleva a cabo por medio de la aféresis (obtener sangre, en donde se separan los componentes y devolverlos al cuerpo), de 4-6 días posteriores. ^(30, 32) En el caso de la extracción de sangre del cordón umbilical para la obtención de células hematopoyéticas, lo que se hace es que una vez que ya se realizó el parto, al cordón umbilical (con asepsia previa), se extrae sangre por medio de una aguja especial para recolectarla en una bolsa para transfusión esteril que contiene anticoagulante de citrato y dextrosa, solución A (ACD-A), después se lleva a cabo el método de centrifugación con la finalidad de retirar plasma y eritrocitos, para que se pueda realizar una identificación de células hematopoyéticas; se procesa alrededor de 48 horas, y debe permanecer refrigerada entre 2°-8°C como cualquier otra unidad de sangre; posteriormente se le añade a la bolsa una mezcla que se encuentra fría con 20% de dimetilsulfóxido (DMSO), 20% de albúmina humana y 60% en volumen de la capa de leucocitos que se obtuvo. ^(30, 32)

En la parte postrasplante de células hematopoyéticas, se reciben factores estimulantes de colonias, se requiere de antibiótico o inmunosupresores profilácticos, esto es más que nada para que los linfocitos T del donante no reaccionen contra las moléculas del receptor y no generar una enfermedad injerto contra huésped; esto se se lleva a cabo de 10- 20 días y se logra identificar si esta siendo eficaz con un resultado con un recuento de neutrófilos de $> 500/\text{mcL} > (\times 0,5 \times 10^9/\text{L})$. ^(30, 32)

CAPÍTULO 4. INFLAMACIÓN ORAL EN EL PACIENTE CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

La inflamación se encuentra presente en todo tipo de neoplasias, en el caso relacionado con leucemia mieloide aguda, se ven relacionadas citocinas inflamatorias (IL1- α , IL-1 β , IL-6 y TNF- α) que pueden regular las células hematopoyéticas troncales para agravar la enfermedad, por lo que la leucemia mieloide aguda, al ser prevalente personas mayor, la inflamación se asocia con el ambiente inmunológico y afecta la respuesta de inmunoterapia y el pronóstico del paciente; básicamente la edad y el estado del paciente es un factor de relación entre la inflamación-leucemia mieloide aguda, deteniendo la mejoría en los tratamientos para el paciente más la presencia de infecciones bacterianas y fúngicas. ⁽²⁸⁾

Cuando hablamos del microambiente inmunológico en la médula ósea, se ha mostrado que hay una remodelación en respuesta a la inflamación ante la leucemia mieloide aguda donde se observa poblaciones específicas de las células B y T que se expanden en pacientes con altos niveles de inflamación, por lo que presentan en el microambiente un aumento de células madre hematopoyéticas y progenitoras (HSPC) y progenitores de granulocitos-monocitos, las poblaciones mieloides se mantuvieron con normalidad, sin embargo el linaje linfoide presentó que los linfocitos B, TCD4+ y CD8+ se agotaron, las células NK disminuyeron, agravando la progresión de la enfermedad, aunque también en algunos casos se presenta una activación descontrolada de células T y macrófagos, además de la relación con la médula ósea de una mielosupresión. ^(28,35)

Otro factor por el que se puede agravar la inflamación es por la quimioterapia, al haber una mielosupresión, una desregulación inmunitaria (causado por un daño orgánico inducido por una respuesta inflamatoria exacerbada) llegando a uno de los síntomas más importantes que es la fiebre, además de la presencia de hepatomegalia, síntomas pulmonares o neurológicos, recuento plaquetario más bajo y niveles altos de proteína C reactiva. ⁽³⁵⁾

CAPÍTULO 5. TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN RELACIÓN CON LA CAVIDAD BUCAL

5.1 Manifestaciones orales en pacientes con leucemia mieloide aguda

Actualmente una cavidad bucal sana refleja una salud en todo el organismo, pero cabe resaltar que también nos ayuda para advertirnos a través de signos y síntomas la presencia de una afección sistémica y en relación con la leucemia mieloide aguda, nos apoya con un diagnóstico temprano y rápido. ⁽³⁵⁾

Se ha observado que en el inicio de la leucemia ⁽²⁶⁾:

- La encía presenta un color rojo intenso con el margen gingival redondeado; posterior se presenta un agrandamiento gingival, donde la papila interdental cubre en gran parte la corona de los dientes.

- También se ha comentado que puede presentarse la recesión de la encía, generando una exposición ósea, además de una gingivorragia (un sangrado espontáneo en las encías, por un estímulo o después de una extracción dental).

Durante la progresión de la enfermedad, se empieza ver afectado y deteriorado la reacción del hospedero para responder ante los microorganismos de la placa por lo que:

- La reacción inflamatoria de la encía va en aumento, generando una necrosis gingival, formando pseudomembranas propias de la gingivitis ulcerosa necrotizante aguda y presencia de candidiasis.

- Aparición de aftas, úlceras o abscesos en la mucosa resistentes al tratamiento. En la mucosa se presenta descamación del epitelio, causado por mucositis.

Todas estas manifestaciones se acompañan de fiebre, postración, debilidad, malestar, pérdida del apetito, náuseas, anemia, septicemia, adenopatías, incluso la muerte. ⁽²⁶⁾

5.2 Manejo y tratamiento bucal para/del paciente previo al trasplante de células hematopoyéticas.

Generalmente cuando los pacientes son sometidos a los diferentes tipos de tratamiento por la recaída que presentaron, pueden presentarse manifestaciones orales adicionales como consecuencia, entre ellas encontramos ⁽³⁸⁾:

- Xerostomía.
- Labios secos y agrietados.
- Infección por Cándida.
- Infección herpética.
- Incrementa el riesgo de enfermedad periodontal.
- Sangrado gingival de forma espontánea.
- Infecciones en el ápice del diente y presencia de bolsas periodontales.
- Riesgo de la formación de alguna displasia o malignidad.
- Presencia de úlceras en cavidad bucal y en la faringe.
- Mucositis oral.

La presencia de la mucositis es de mayor prevalencia en estos casos, ya que es la complicación de todos los síntomas anteriores, en donde los tejidos blandos sufren de ulceración y dolor, afectando gravemente la calidad de vida, la dieta e higiene bucal de los pacientes. ⁽³⁸⁾



Fig. 33. Mucositis oral, debido a la quimioterapia. ⁽⁵⁰⁾



Fig. 34. Presencia de Cándida y puede proliferar debido a la inmunosupresión. ⁽⁵⁰⁾

Además, puede surgir complicaciones después del trasplante, a lo que llamamos enfermedad versus huésped, se da en las seis semanas cuando la médula ósea falla y no puede producir células sanguíneas, por lo que los pacientes se ven obligados a una infusión de sus mismas células hematopoyéticas llamado “trasplante de rescate” en lo que da tiempo para encontrar un donante. La enfermedad de injerto versus huésped sucede cuando el sistema inmunitario reconoce a las células hematopoyéticas como extrañas y las atacan, esto suele ocurrir alrededor de las tres primeras semanas (aguda) hasta los 100 días posteriores (crónica). ⁽³⁸⁾



Fig. 35. Enfermedad injerto versus huésped. ⁽⁵⁰⁾

Por eso es recomendable que antes de que se realice el acondicionamiento del paciente, es decir la quimioterapia de remisión, consolidación y el trasplante de células hematopoyéticas, es necesario que el paciente pase por un examen o protocolo dental antes del trasplante de médula ósea con el objetivo de que se puedan identificar focos de infección que pueda generar una bacteriemia (sangre llena de bacterias), hasta un rechazo de las células hematopoyéticas trasplantadas (enfermedad injerto versus huésped), por el hecho de que al acondicionar y preparar al paciente para su trasplante en una recaída, ya que este será inmunosuprimido, por lo que le será más difícil el poder combatir con algún tipo de infecciones, aunque hay que resaltar que una mala higiene de manera general, puede provocar dolor y/o bacteriemia antes, durante y después de la quimioterapia. ⁽³⁹⁾

Lo primordial es la que se necesita la evaluación dental, realizado por un odontólogo que previamente ya consultó al oncólogo para poder realizar cualquier tipo de procedimiento dental que requiera, basado en radiografías (ortopantomografía, aleta de mordida) de la boca, exámenes de laboratorio y la revisión clínica dental sin generar algún procedimiento que genere sangrado o traumatismo; si el odontólogo se percata de algún foco de infección que requiera ya desde un procedimiento mínimamente invasivo hasta un procedimiento más complejo, que se puede realizar de forma planeada y segura y que no es necesario la suspensión el protocolo con la transfusión de células hematopoyéticas, que se tendrá que coordinar con el oncólogo y revisar los exámenes de laboratorio que estén en un nivel

adecuado. ⁽³⁹⁾ Debe considerarse que a la hora de planificar el tratamiento, para minimizar focos de infección puede ser de forma radical, incluso en dientes que pueden no presentar sintomatología y puede incluso a perder gran cantidad de dientes y todo a causa de una enfermedad periodontal crónica o infecciones apicales asintomáticas; siempre hay que considerar que todos estos procedimientos radicales y de alguna forma agresivos, deberán abordarse con sensibilidad, ya que el paciente está pasando por un momento difícil y que incluso algunos de estos tratamientos necesitan citas hospitalarias y preparativos para después recibir otros tratamientos complejos. ⁽³⁸⁾

Protocolo dental para el trasplante de células hematopoyéticas.

Es importante mencionar que, en todo el protocolo previo al trasplante de células hematopoyéticas, se debe mantener una higiene y salud bucal, con el objetivo de reducir algún riesgo de infección y/o sangrado. ⁽³⁸⁾ Es importante además de un estudio radiográfico, el examen clínico y los exámenes de laboratorio considerar:

- Debido al origen y naturaleza de la salud del paciente, ya recibió quimioterapia y tiene la presencia de neutropenia y trombocitopenia, por lo que el equipo dental además de tener comunicación con el médico oncólogo deberá tenerla con el hematólogo. ⁽³⁸⁾
- Es importante realizar de primera instancia para cualquier tratamiento una profilaxis antibiótica, sobre todo antes de cualquier tratamiento invasivo. ⁽⁴⁰⁾
- Se realiza una profilaxis dental, que se basa en retirar la placa y cálculo dental adherido en la superficie de los dientes. ⁽⁴⁰⁾
- Se quitan y estabilizan las caries que son tratables, adicional se ajustan cualquier cúspide filosa o punto alto o filoso de alguna restauración, se retira aparatología ortodóncica, se ajusta la prótesis

y de ser necesario cambiarla; se proporciona tratamientos preventivos como la aplicación tópica de fluoruro ⁽⁴⁰⁾

- Si el paciente tiene un catéter, el odontólogo deberá recetar una dosis de antibiótico para realizar cualquier procedimiento, que deberá estar aprobado por el médico oncólogo. ⁽⁴⁰⁾
- En cuanto a los dientes con una mal pronóstico, es decir, con caries extensa que ha generado fractura de la corona, dientes que presenten una infección en la raíz del diente o dientes con una enfermedad periodontal crónica y avanzada (sobre todo con la pérdida ósea que presente y exponga a nivel de furca), tendrán que realizar extracción inmediata, en donde se pueda ser lo menos invasivo y traumático, para evitar una posible hemorragia, esto realizarlo tomando en cuenta 10 días antes del trasplante, en donde el paciente ya debe de presentar mejoría. ⁽³⁸⁾ El índice plaquetario idela para realizar este procedimiento, es un valor de 50,000 plaquetas por microlitro de sangre. ⁽⁴⁰⁾
- Ante la presencia de infecciones bacterianas, virales y fúngicas, el médico oncólogo administra al paciente antivirales, antibióticos y antimicóticos cuando sea requerido. ⁽³⁹⁾
- Indicarle al paciente que es importante realizar el cepillado, al menos dos veces al día, en donde se les especifica que debe de ser un cepillo de cerdas suaves, e igual recordar lavar de forma suave la lengua y carrillos; deberá realizar movimientos suaves y de forma circular, no se recomienda el uso de hilo dental, ni un cepillo de cerdas medias o duras, para evitar un sangrado gingival y recordar que el recuento de plaquetas debe de estar en un valor de 50,000 plaquetas por microlitro de sangre. ⁽³⁹⁾ En caso de presentar un valor plaquetario por debajo de 50,000 plaquetas por microlitro de sangre, se recomienda la transfusión sanguínea y enseguida realizar el procedimiento dental. ⁽³⁸⁾ Es importante informarle al paciente que,

al realizar cada cepillado dental, deberá desinfectar su cepillo de dientes, colocar 1 cucharada de cloro y ½ taza de agua (el agua puede estar tibia, para que ablande más las cerdas del cepillo) o bien algún jabón antimicrobiano que contenga clorhexidina, lo dejará remojando por lo menos un minuto, lo va a enjuagar muy bien y procederá a cepillarse los dientes, además de cambiar su cepillo idealmente cada semana, de no poder, máximo dos semanas. ⁽³⁹⁾ La pasta dental debe estar libre de alcohol y si nota que le ocasiona irritación hasta quemaduras, puede cambiarla por una pasta de niños o para personas con boca seca. ⁽³⁹⁾

- Hay pacientes que presentan enfermedad periodontal, en esos casos, se les recomienda el uso de un enjuague bucal a base de clorhexidina al 0.12% de 2-3 veces al día, al menos después de cada comida y antes de dormir, por 15 días, incluso si los pacientes no presentan enfermedad periodontal, pueden realizar estos enjuagues, pero importante dejar pasar al menos una hora o poco más en cada enjuague, debido a que utilizarlo por periodos cortos de tiempo y varios enjuagues bucales, no emplearán su eficacia ⁽³⁹⁾
- Si los pacientes presentan úlceras bucales, se suspende el enjuague uso de enjuague bucal se mandan enjuagues con solución salina o agua con sal y bicarbonato en la porción 1 cucharada de sal y 1 cucharada de bicarbonato de sodio en un litro de agua, para mejorar la irritación y ayuda para la sequedad en boca. ⁽³⁹⁾
- En caso de los pacientes con dentadura postiza, cuando esta les irrita o bien y/o en general presentan boca irritada, se les solicita quitarse la dentadura por un día y después colocarla hasta que se sane, en dado caso que la dentadura esté afectando por otro factor, se recomienda ajustarla a medida que deje de estar estimulando a la irritación. Todas las prótesis sin importar el material en el que estén hechas deben ser lavadas y desinfectadas, ya sea lavarlas con algún jabón y por lo menos cada tercer día colocar la prótesis en una

solución con cloro (1 cucharada de cloro por ½ taza de agua por las noches). ⁽³⁹⁾

- Si el paciente presenta xerostomía es recomendable recetar algún tipo de sustituto saliva y colocarlo de tres a cuatro disparos cada 30 minutos o bien cada que presente sensación de boca seca. es importante recordarle al paciente de mantener labios y boca hidratados con lubricantes a base agua. ⁽³⁹⁾

El médico oncólogo y hematólogo pueden suspender el protocolo para el trasplante de células hematopoyéticas hasta que se haya completado el tratamiento dental completo. ⁽³⁸⁾

Terminando el tratamiento dental que se planificó para el paciente y ya realizado el trasplante de células hematopoyéticas, se debe mantener en observación al paciente, además de revisar el progreso de la higiene bucal y que continúe con las recomendaciones que se le dieron previo al trasplante de células hematopoyéticas y garantizar los beneficios que esto generará, además de que funcione el trasplante y no haya contraindicaciones respecto al trasplante, generando una enfermedad injerto contra huésped, además nos compete después de los tratamientos dentales, seguir brindándole al paciente el beneficio de recibir los tratamientos dentales y aumentar la salud general del paciente, además de favorecer en la ingesta oral del paciente para mantener el pesos y proporcionar nutrición y energía necesaria, por lo que se enlista una serie de consejos preventivos post trasplante de células hematopoyéticas ⁽³⁸⁾:

- Reforzar la técnica de cepillado, así como el uso de aditamentos generales como hilo dental, cepillos interproximales, etc., sobre todo incitar a los pacientes al cepillado, luego de haber recibido el trasplante de células hematopoyéticas.

- Visitar periódicamente al odontólogo por lo menos cada 6 meses, para actualizar el visto bueno y sobre todo para la realización de limpiezas dentales completas.
- Mantener en observación las caries que aparecieron durante el proceso y que tan extensas están o no, para que continúe en observación.
- Seguir fomentando la higiene bucal, para reducir la incidencia de la mucositis.
- Seguir recomendando el uso del cepillo dental de cerdas ultrasuave, para que sea menos doloroso.
- Continuar con el enjuague bucal a base de clorhexidina al 0.12% hasta 15 días para reducir la probabilidad de generar mucositis. Además, se recomienda un enjuague bucal a base de flúor o pastas dentales con flúor.
- Si hay presencia de boca irritada, pero el cepillado suele ser muy doloroso, limpiar con gasas o esponjas con clorhexidina.

CONCLUSIONES

La correlación entre la salud bucal y los tratamientos oncológicos son claros en mostrar una mejoría en quien tiene un buen estado de salud bucal contra quienes no, esto en realidad debería impulsar la salud bucal para que no lleguen en malas condiciones si presentan diversas enfermedades como la leucemia mieloide aguda, optimizando además la salud en general y los resultados del trasplante de células hematopoyéticas. Además, a través de la evaluación de la salud bucal, se puede reducir significativamente el riesgo de infecciones, que genera complicaciones peligrosas en estos pacientes debido a su sistema inmunológico comprometido.

La revisión de la literatura y los datos presentados en este trabajo se enfocan entre la salud dental y el manejo junto con la recuperación del paciente antes y después del trasplante de células hematopoyéticas. Las manifestaciones orales asociadas a la leucemia mieloide aguda, así como las complicaciones derivadas del tratamiento, resaltan la necesidad de un enfoque multidisciplinario que incluye tanto a oncólogos, hematólogos y odontólogos, de elaborar un protocolo que sea adecuado para el manejo y acondicionamiento del paciente antes y después del trasplante de células hematopoyéticas, además de mejorar la calidad de vida del paciente y favorecer positivamente al pronóstico, evitando cualquier posible recaída a largo plazo. En conclusión, priorizar el tratamiento odontológico en esta población específica es fundamental para asegurar una recuperación más efectiva, minimizando cualquier tipo de infección en cavidad bucal para garantizar el éxito del trasplante de células hematopoyéticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mera Reina C, Roa Lara A, Ramírez Clavijo S. Células madre hematopoyéticas, generalidades y vías implicadas en sus mecanismos de auto-renovación. [Internet] Rev Cienc Salud. 2010 Ene/Abr;5(1):67-89 [Consultado 6 enero 2025]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1692-72732007000100007
2. Ross M.H., Pawlina W. HISTOLOGÍA TEXTO Y ATLAS CORRELACIÓN CON BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR. 7ª ed. Philadelphia: Wolter Kluwer Health; 2016.
3. Ponce B. S., Histología Básica. Editorial: Medica Panamericana. México; 2016.
4. Pérez de Prada MT. Las células madre o progenitoras. [Internet] Madrid: Libro de la salud cardiovascular; 2010 [Consultado el 9 de enero de 2015] Disponible en: https://www.fbbva.es/microsites/salud_cardio/mult/fbbva_libro_Corazon_cap35.pdf
5. Departamento de Biología Celular Y Tisular. Tejido Sanguíneo o Hematopoyésis [Internet] México: Universidad Autónoma de México, Facultad de Medicina; 2010 [Consultado el 9 de enero de 2025] Disponible en: <https://bct.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/08/Tejido-sanguineo.pdf>
6. Rix B, Hernández M. A, Bridge K. S., Grey W. Markers for human haematopoietic stem cells: The disconnect between an identification marker and its function [Internet] Reino Unido: Universidad de Oxford, Departamento de Biología; 2022;13 [Consultado el 9 de enero de 2025] Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9564379/>
7. Méndez-Ferrer S., Bonnet D., Steensma D., Hasserjian R. P., Ghobrial I. M., Gribben J. G., Andreff M., Krause D. S. Bone marrow niches in haematological malignancies [Internet] Reino Unido: PMC PubMed Central; 2020 [Consultado el 9 de enero de 2025]

Disponible

en:

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9912977/>

8. McKinney-Freeman S. L., Naveiras O., Yates F., Loewer S., Philitas M., Curran M. Park P. J., Daley G. Q. Surface antigen phenotypes of hematopoietic stem cells from embryos and murine embryonic stem cells [Internet] Washintong DC: PMC PubMed Central; 2010 [Consultado el 9 de enero de 2025] Disponible en: **<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2714203/>**
9. McLarnon A., (Gil J. Trans.). Médula Ósea [Internet] Reino Unido: Sociedad Británica de inmunología; 2010 [Consultado el 9 de enero de 2025] Disponible en: **<https://www.immunology.org/sites/default/files/2022-08/Bone%20marrow%20%28M%C3%A9dula%20%C3%B3sea%29.pdf>**
10. Dra. Fariña G. J., Dra. Fernández-Aceñero M. J. Robbins Patología humana. 10ª ed. Elsevier; 2018.
11. Libro inmunidad Abbas Abbas A. K., Lichtman A. H., Pillai S., Baker D. L. Inmunología celular y molecular. 10ª ed. Elsevier; 2022.
12. Consenso de leucemia mieloide aguda en México [Internet] México: Gaceta Medica de México; 2021 [Consultado el 9 de enero de 2025] Disponible en: **https://www.gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=699**
13. Walter J. Liesveld J. MD. La leucemia [Internet] Nueva York: La Sociedad contra la Leucemia y el Linfoma; 2012 [Consultado el 2 de febrero de 2025] Disponible en: **https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_leukemia.pdf**
14. Lagunas R. F. A. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer [Internet] Elsevier Gaceta Mexicana de Oncología; 2016 mayo/junio; 15(3) [Consultado el 2 de febrero de 2025] Disponible en: **<https://www.elsevier.es/es->**

revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-leucemia-mieloide-aguda-una-perspectiva-S166592011630030X

15. Quispe B., Edwin-Mateo. La patogénesis de la leucemia. Una revision [Internet] Perú: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2015 [Consultado el 2 de febrero de 2025] Disponible en: **https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/03/1051782/rcm-v8-n2-2015_pag94-97.pdf**
16. DeZern A. E., MD, MHS. Síndromes mielodisplásicos [Internet] Baltimore: La Sociedad contra la Leucemia y el Linfoma; 2019 [Consultado el 2 de febrero de 2025] Disponible en: **https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/PS22S_SPAN_MDS_Booklet_2019.pdf**
17. Dra. Fardella B. P., Dr. Portiño R. S., Dra. Undurraga S. M. S. Guías Prácticas Clínicas PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÓNICAS CLÁSICAS BCR-ABL NEGATIVAS [Internet] Chile: Sociedad Chilena hematológica; 2017 [Consultado el 9 de febrero de 2025] Diponible en: **<https://www.sochihem.cl/bases/arch1689.pdf>**
18. McMahon S., Sahasrabhojane P., Kim J., Franklin S., Chang C., Jenq R. R., Hillhouse A. E., Shelburne S. A., Galloway-Peña J. Contribution of the Oral and Gastrointestinal Microbiomes to Bloodstream Infections in Leukemia Patients [Internet] PMC PubMed Central; 2023 abril 11(3) [Consultado el 9 de febrero de 2025] Disponible en: **<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10269818/>**
19. Dialnet Leucemia valores
Mora M. S. F., Gavilanes T. A. A., Villegas C. J. A., Villacres F. F. A. Leucemia. Valores del hemograma [Internet] Ecuador; 8(6); 2023 [Consultado el 9 de febrero de 2025] Dispoble en: **<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9152516.pdf>**
20. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Referencia Rápida. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE

AGUDA [Internet] México; 2010 [Consultado el 18 de febrero de 2025] Disponible en:

https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/276GR_R.pdf

21. Sanchez E. I. TESINA- LEUCEMIA EN CAVIDAD BUCAL. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA [Internet] México: Universidad Autónoma de México, Facultad de Odontología; 2022 [Consultado el 18 de febrero de 2025] Disponible en:
<https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000833824/3/0833824.pdf>
22. Cammara S. F., Girardi K., Strocchio L., Merli P., Garret B. A., Galeotti A., Magliarditi F., Inserra A., Callea M. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia [Internet] PMC PubMed Central; 2020 [Consultado el 19 de febrero de 2025] Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7352340/>
23. Emadi A., York Law J. Leucemia linfoblástica aguda (LLA) [Internet] Manual MSD Versión para profesionales; 2023 [Consultado el 19 de febrero de 2025] Disponible en:
<https://www.msdmanuals.com/es/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/leucemias/leucemia-linfobl%C3%A1stica-aguda-lla>
24. Dra. García C. I. La leucemia mieloide aguda [Internet] Fundación Josep Carreras contra la Leucemia; 2023 [Consultado el 19 de febrero de 2025] Disponible en: **<https://fcarreras.org/wp-content/uploads/2023/10/LMA-adulto.pdf>**
25. Emadi A., York Law J. Leucemia mieloide aguda (LMA) [Internet] Manual MSD Versión para profesionales; 2023 [Consultado el 19 de febrero de 2023] Disponible en:
<https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-de-la->

**sangre/leucemias/leucemia-mieloide-aguda-
Ima#Tratamiento v775948 es**

26. Dra. Alayón R. C. S., Dra. Rodríguez G. Y. C., Dra. González R. E. Z., de León H. R. E., Dra. Ayala S. N. Manifestaciones periodontales de la leucemia mieloide aguda: reporte de un caso [Internet] Rev. Arch Med Camaguey; 2017; 21(3) [Consultado el 19 de febrero de 2025] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v21n3/amc100317.pdf>
27. Cammarata-Scalisi F., Girardi K., Strocchio L., Merli P., Garret B. A., Galeotti A., Magliarditi F., Inserra A., Callea M. Oral Manifestations and Complications in Childhood Acute Myeloid Leukemia [Internet] PMC PubMed Central; 2020; 12(6) [Consultado el 19 de febrero de 2025] Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7352340/>
28. Lasry A., Nadorp B., Fornerod M., Nicolet D., Wu H., Walker C. J., Sun Z., Witkowski M.T., Tikhonova A. N., Guillaumot-Ruano M., Cayan G., Yeaton A., Robbins G., Obeng E., Tsirigos A., Stone R. S., Byrd J., Pounds S., Carroll W. L., Gruber T. A., Eisfeld A. K., Aifantis I. An inflammatory state remodels the immune microenvironment and improves risk stratification in acute myeloid leukemia [Internet] PMC PubMed Central; 2022; 4(1) [Consultado el 24 de febrero de 2025] Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9986885/>
29. Wang B., Reville P. K., Yasssouf M. Y., Jelloul F. Z., Ly C., Desai P. N., Wang Z., Borges P., Veletic I., Dasdemir E., Burks J., Tang G., Guo S., Garza A. I., Nasnas C., Vaughn N. R., Baran N., Deng Q., Matthews J., Gunaratne P. H., Antunes D. A., Ekmekcioglu S., Sasaki K., García M. B., Cuglievan B., Hao D., Daver N., Green M. R., Konopleva M., Futreal A., Post S. M., Abbas H. A. Comprehensive characterization of IFN γ signaling in acute myeloid leukemia reveals prognostic and therapeutic strategies [Internet] PMC PubMed

Central; 2024 [Consultado el 24 de febrero de 2025] Disponible en:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10902356/>

30. Dr. Morales G. F. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Elsevier: Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]; 2013; 12(3) [Consultado el 24 de febrero de 2025] Disponible en: **<https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-trasplante-celulas-progenitoras-hematopoyeticas-tcph--X1665920113270135>**
31. Hertl Martin. Trasplante de células madre hematopoyéticas [Internet] Manual MSD Versión para profesionales. Estados Unidos; 2022 [Consultado el 3 de marzo de 2025] Disponible en: **<https://www.msdmanuals.com/es/professional/inmunolog%C3%A9y-trastornos-al%C3%A9rgicos/trasplante/trasplante-de-c%C3%A9lulas-madre-hematopoy%C3%A9ticas?ruleredirectid=757>**
32. Dr. Gaytán M. F., Medina S. A. Protocolo de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. México: Hospital Infantil de México Federico Gomez- Departamento de Oncología; 2011 [Consultado el 3 de marzo de 2025] Disponible en: **<http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasc clinicasHIM/TraspCeProgenHematopoyxticas.pdf>**
33. Dra. Tripp A. L. A., Frenk M. A. J., Dr. Rivera M. R. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS TÉCNICOS DEL CENTRO DE COLECTA DE CÉLULAS TRONCALES [Internet] México: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; 2023 [Consultado el 3 de marzo de 2025] Disponible en: **<https://www.incmnsz.mx/2024/manuales/Centro de Colecta de Celulas Troncales 2023.pdf>**
34. Dr. Tango, Gersten T. Leucemia mielógena aguda en adultos [Internet] MedlinePlus; Florida; 2023 [Consultada el 4 de marzo de 2025] Disponible en: **<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000542.htm>**

35. Récher C. Clinical Implications of Inflammation in Acute Myeloid Leukemia [Internet] PMC PubMed Central; 2021 [Consultado el 8 de marzo de 2025] Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7937902/>
36. Jameson J. L., Kasper D. L., Longo D. L., Fauci A. S., Hauser S. L., Loscalzo J., Harrison: PPRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 20^a e.d. Mc Graw Hill Education; 2018.
37. Hertl Martin. Trasplante de células madre [Internet] Manual MSD Versión para profesionales. Estados Unidos; 2022 [Consultado el 3 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-inmunol%C3%B3gicos/trasplante/trasplante-de-c%C3%A9lulas-madre>
38. MA Healthcare. Dental management during stem cell trasplantation [Internet] Dental Nursing; 2014 [Consultado el 8 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.dental-nursing.co.uk/features/dental-management-during-stem-cell-transplantation>
39. Universidad de Florida: Facultad de Odontología. Information for Bone Marrow Transplan Patients [Internet] Florida; 2024 [Consultado el 8 de marzo de 2025] Disponible en: <https://dental.ufl.edu/patient-care/patient-information/special-care-instructions-for-cancer-patients/information-for-bone-marrow-transplant-patients/>
40. Mawardi H., Treister N., Felemban O., Alamoudi W., Algohary G., Alsultan A., Alshehri N., Tazi I., Ahsheen M., Alsharani M., Alshemmari S., Arat M., Amine B. M., Al-Khabori M., Okaily S., Ali N., Abujazar H., Jastaniah W., Hamidieh A. A., Hashmi S., Aljurf M. Current practice of oral care for hematopoietic stem cell transplant patients: A survey of the Eastern Mediterranean Blood and Marrow transplantation group. [Internet] Elsevier; 2021 [Consultado el 8 de marzo de 2025] Disponible en:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1658387621000066?ref=pdf_download&fr=RR-2&rr=91cf822ef8d049eb

41. Figura 9, 10 y 11. Trombopoyesis|Presentación de mono_su. Emaze [Internet] [Consultado el 24 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.emaze.com/@airiqwir/TROMBOPOYESIS>
42. Figura 20: Sanchez M. S. Yo neutrófilo. Hyperbole intersecciones creativas [Internet] [Consultado el 24 de marzo de 2025] Disponible en: <https://hyperbole.es/2015/11/yo-neutrofilo/>
43. Figura 21: Monocitos| Presentación de paulina62442. Emaze [Internet] [Consultado el 24 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.emaze.com/@aolzoozrl/Monocitos>
44. Figura 25. CellWiki Hematología [Internet] [Consultado el 25 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.cellwiki.net/es/c%C3%A9lulas/linfocitos-celula-plasmatica>
45. Figura 26: Aiton. Células Cebadas [Internet] [Consultado el 25 de marzo de 2025] Disponible en: <https://tiposdecelulas.net/celulas-cebadas/>
46. Figura 29. British Society for immunology. Células dendríticas [Internet] [Consultado el 25 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/celulas-dendriticas>
47. Figura 30. CellWiki Hematología [Internet] [Consultado el 25 de marzo de 2025] Disponible en: <https://www.cellwiki.net/es/c%C3%A9lulas/linfocitos-celula-plasmatica>
48. Figura 31: Atlas de Histología. Tejido Sanguíneo [Internet] [Consultado el 25 de marzo de 2025] Disponible en: <https://itshistology.com/t-sanguineo/>
49. Figura 32. Portal Lab Cursos- Facebook. Células Assassinas Naturais (NK – Natural Killer Cells) [Internet] [Consultado el 25 de

marzo de 2025] Disponible en:

<https://www.facebook.com/portallabcursos/posts/c%C3%A9lulas-assassinadas-naturais-nk-natural-killer-cells-as-c%C3%A9lulas-assassinadas-naturais/685550961873672/>

50. Figura 33, 34 y 35. MA Healthcare. Dental management during stem cell trasplantation [Internet] Dental Nursing; 2014 [Consultado el 25 de marzo de 2025] Disponible en:
51. Tabla 2. Lagunas R. A. Leucemia mieloide aguda. Una perspectiva de los mecanismos moleculares del cáncer. Elsevier:Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]; 2016; 15(3) [Consultado el 3 de abril de 2025] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-leucemia-mieloide-aguda-una-perspectiva-S166592011630030X>